

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)マウスを用いた混餌投与による 18 か月間発がん性試験

(資料 No.T-25)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ICO:CD1 マウス、約 8~9 週齢、1 群雌雄各 60 匹

開始時体重 雄；21.39~39.09g、雌；17.30~31.30g

各群の試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	10	150	2500	7000
発癌試験群 (18 か月間)	雄	50	50	50	50	50
	雌	50	50	50	50	50
血液学的検査用	雄	10	10	10	10	10
	雌	10	10	10	10	10

試験期間：78 週間 1998 年 3 月 23 日~1999 年 10 月 4 日

投与方法：検体を飼料中に 0、10、150、2500 および 7000ppm の濃度で混和し、試験終了時まで随時摂食させた。検体を混和した飼料は 4 週間毎に調製した。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果：

死亡率；全ての動物について、生死を毎日（1日2回）観察した。

最終屠殺時の生存率を表1に示した。

対照群および投与群の雌雄ともに高い生存率であり、投与に関連した影響はみられなかった。

表1. 生存率

投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000
雄	40/50	45/50	39/50	42/50	38/50
(%)	(80)	(90)	(78)	(84)	(76)
雌	41/50	40/50	37/50	39/50	38/50
(%)	(82)	(80)	(74)	(78)	(76)

Cox の回帰検定で有意差なし

一般状態および身体検査；全動物について、一般症状の観察を毎日（1日2回）実施し、触診を含む身体検査を週1回実施した。

試験期間を通して、雌雄とも投与に関連した一般状態は認められず、触診腫瘍の発現頻度も投与群と対照群で同程度であった。

体重変化；投与開始から13週間は週に1回、その後は4週毎に1回、すべての生存動物の体重を測定した。

いずれの投与群にも投与による体重増加に影響は認められなかった。

飼料摂取量および食餌効率；投与開始から13週間は週に1回、その後は4週毎に1回飼料摂取量を測定し、食餌効率を算出した。

いずれの投与群においても飼料摂取量および食餌効率に投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（有効成分含有量の分析をもとに、補正した値）は、表2のとおりであった。

表2. 検体摂取量

投与量 (ppm)		10	150	2500	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.47	20.0	337	962
	雌	1.45	21.5	325	884

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

血液学的検査；投与開始後 53 週および 79 週時に血液学的検査用動物の各群雌雄 10 匹を対象として（79 週時の検査で検査用動物が不足した場合には、発がん試験群の動物より補充し、1 群 10 匹とした）、血液を眼窩静脈叢から採取し以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、赤血球粒度分布幅（RDW）、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）、ヘモグロビン濃度の分布幅（HDW）、白血球数、白血球分類、血小板数

表 3 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示した。

試験終了時の検査（79 週時）で、雌の 7000ppm に赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の軽度低下が認められた。

雄では試験期間を通して投与の影響は認められなかった。

その他にも統計学的有意差が散発的に認められたが、用量相関性がみられないこと、関連する項目に変動がみられ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。

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		10	150	2500	7000	10	150	2500	7000
53 週 時	HDW			93-					
	白血球数				63-		46-		
	好中球数				57-				
	単球数		105↑		65				
79 週 時	リンパ球数						48-		
	赤血球数								86-
	ヘモグロビン濃度								83-
	ヘマトクリット値								84-
	好酸球比								41-
	好酸球数					31-			

統計： Lepage の検定、↑↓；p<0.01

Jonckheere の検定、+-；p<0.01（+は増加傾向、-は減少傾向を示す）

臓器重量；試験終了時に屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）を算出した。

体重（全採血後）、脳、肝、腎、副腎、精巣および卵巣、脾

表 4-a に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示した。

2500 および 7000ppm 群雌雄で肝と腎の実重量および体重比に増加が認められた。

雄の 10ppm 群に肝重量の増加がみられたが、これは 10ppm 群に認められた高値（実重量；8.795g、体重比；232.8、肝細胞癌）によりもたらされたものであり、また、病理組織学的検査結果から、この 10ppm 群に肝重量増加を示唆する所見は認められなかった。従って、10ppm 群雄にみられた肝重量増加は投与の影響とは考えられなかった。

雌の 7000ppm 群に卵巣体重比の低下がみられたが、これは対照群 1 例に認められた高値（実重量；10749mg、体重比；329.3、嚢胞）によりもたらされたものと考えられる(表 4b)。また、病理組織学的検査結果から、卵巣体重比低下との関連性を示唆する所見は認められなかった。従って、7000ppm 群雌にみられた卵巣重量体重比の低下は投与の影響とは考えられなかった。

表 4-a. 臓器重量

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		10	150	2500	7000	10	150	2500	7000
肝	重量	128 ↑+		116 ↑+	131 ↑+			118 ↑+	131 ↑+
	体重比	125+		113 ↑+	129 ↑+			111 ↑+	130 ↑+
腎	重量			111 ↑	120 ↑+			110+	118 ↑+
	体重比			109+	120 ↑+				117 ↑+
卵巣	体重比								14 ↓

統計：Lepage の検定、↑↓；p<0.01 Jonckheere の検定、+；p<0.01（+は増加傾向）

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す

（ ）内の数値は統計学的に有意ではないが増加傾向を示した（参考値）

表 4-b. 卵巣の体重比（雌）

投与量(ppm)	0	10	150	2500	7000	背景データ
平均値	10.550	3.351	2.864	5.872	1.455 ↓	平均値の最小 最大； 1.716 — 5.277
範囲	0.438—329.3	0.621—27.80	0.394—25.83	0.493—110.3	0.478—4.007	
除外値 (動物番号)	329.3 (no.338)					中央値；0.977
除外後の平均値	3.912	3.351	2.864	5.872	1.455	個体別値；
除外後の範囲	0.438—25.73	0.621—27.80	0.394—25.83	0.493—110.3	0.478—4.007	0.506—14.60

統計：Lepage の検定、↓；p<0.01

肉眼的病理検査；血液学的検査用動物を含め、発癌試験群の途中死亡動物および試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

表 5 に観察された主な肉眼的所見を示した。

肝の腫大と巣(foci)が雄の 2500 および 7000ppm 群に、肝の結節が雌の 2500 および 7000ppm に観察された。これらの変化は、病理組織学的には肝の脂肪化、変異細胞巣、肝細胞腺腫であった。

腎の腫大が雄の 2500 および 7000ppm 群に観察され、病理組織学的には腎症であった。胸腺の腫大が 7000ppm 群雌で観察されたが、対応する病理組織学的所見に投与との関連が認められなかったことから、この所見には毒性学的意義はないものと考えられる。また、血液検査用衛星群の雌では、対照群に比して軽度な脾の腫大が観察された(表 6)が、発癌試験群との合計では、用量に相関した変化は認められなかった。従って、この脾の腫大は血液検査用衛星群の動物における髄外造血あるいはリンパ球増生に対応する変化であり、投与に関連するものとは考えられなかった。

その他に観察された所見は、対照群と投与群との間でほぼ同頻度であり、本マウスの系統に自然発生的にみられる肉眼的病変の発生頻度とも類似しており、投与との関連はないものと考えられた。

表 5. 主な肉眼的病理所見 (発癌試験群)

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
発癌試験群											
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝の腫大	0	1	1	2	4	1	1	0	0	2	
肝の巣(foci)	2	3	0	5	4	2	0	0	3	0	
肝の結節	10	17	9	11	12	0	1	1	4	2	
腎の腫大	0	0	0	1	3	0	0	0	0	1	
胸腺の腫大	4	3	2	0	2	5	6	8	7	10	

統計： Fisher's exact test、* ; p<0.05 (申請者が実施)

表 6. 脾の腫大 (発癌試験群および血液検査用衛星群)

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
発癌試験群の動物数											
衛星群の動物数											
脾の腫大	試験群	4	4	4	1	5	12	15	13	12	10
	衛星群	0	3	0	0	2	2	1	4	4	5
	合計	4	7	4	1	7	14	16	17	16	15

病理組織学的検査；発がん試験群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺部、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、胸骨および骨髄、大腿骨および関節、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、胆嚢、脾、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精嚢、精巣上体、卵巣、膣、子宮、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼および視神経、ハーダー腺、眼窩外涙腺、ジンバル腺、鼻腔部、舌および肉眼的病変部位

なお、肝が標的臓器と考えられたため、血液検査に用いた動物（衛星群）の肝と胆嚢についても病理組織学的検査を実施した。

〈非腫瘍性病変〉

発がん試験群で認められた主な非腫瘍性病変を表 17 に、血液検査用衛星群で認められた肝と胆嚢の非腫瘍性病変を表 19 に示した。

投与に関連した変化

肝：表 7 に示した如く、雄では、軽度な単細胞壊死（肝細胞）の頻度増加が 2500 および 7000ppm 群で認められた。単細胞壊死に関連した変化として、リポフスチン様およびセロイド様の軽度な色素沈着の頻度増加が 7000ppm 群で認められた。また、明細胞型で中等度の変異肝細胞巣の頻度増加が 2500 および 7000ppm 群で認められた。

雌では、肝細胞肥大（軽度～中等度）の頻度増加が 2500 および 7000ppm 群に認められた。変化は小葉中心性に観察され、その程度は対照群に比してやや増強がみられた。軽微～軽度な単細胞壊死（肝細胞）の頻度増加が 2500 および 7000ppm 群に認められた（表 7-a）。

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

表 7-a. 肝の所見 (発がん試験群と血液検査用衛星群)

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
発癌試験群の動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
衛星群の動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肝細胞肥大											
試験群	途中死亡	1	1	1	0	1	0	2	0	2	2
	最終屠殺	16	16	9	12	19	5	6	4	12	16*
	全動物	17	17	10	12	20	5	8	4	14	18*+
衛星群		6	4	8	8	6	3	3	3	5	3
	総合計	23	21	18	20	26	8	11	7	19	21*+
単細胞壊死 (肝細胞)											
試験群	途中死亡	1	0	4	2	3	1	1	0	2	2
	最終屠殺	6	7	3	13	15	2	1	1	7	7
	全動物	7	7	7	15	18*+	3	2	1	9	9+
衛星群		2	2	5	6	3	2	3	0	6	6
	総合計	9	9	12	21*+	21*+	5	5	1	15	15+
色素沈着											
試験群	途中死亡	1	0	2	1	2	7	0	1	2	3
	最終屠殺	4	4	4	6	12	13	7	12	8	9
	全動物	5	4	6	7	14+	17	7	13	10	12
衛星群		4	0	3	4	4	3	4	2	4	5
	総合計	9	4	9	11	18+	20	11	15	14	17
変異細胞巢											
試験群	途中死亡	0	0	1	1	2	0	0	1	0	0
	最終屠殺	5	6	2	9	8	1	2	2	6	3
	全動物	5	6	3	10	10	1	2	3	6	3
衛星群		0	2	2	3	2	1	0	0	1	1
	総合計	5	8	5	13	12	2	2	3	7	4

統計: Cochran-Armitage の傾向検定、+; p<0.005 Fisher's exact test、*; p<0.01

表 7-b. 変異肝細胞巢の背景データ (雄)

	雄マウスの変異肝細胞巢 ^a
発現頻度	18/410 (4.39%)
範囲	2/70 — 5/60 (2.86 — 8.33%)

a: 1997~1998年実施の6試験(CD-1マウスに18か月投与)

腎：慢性腎症の発現頻度増加が、雄の 2500 および 7000ppm 群に認められた（表 8）。これに対して腎症の前段階を反映している尿細管上皮細胞の好塩基性化、尿細管円柱の出現は 7000ppm 群の雄で減少がみられた。

表 8. 慢性腎症

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
慢性腎症											
途中死亡	3	3	3	4	4	0	3	4	5	3	
最終屠殺	18	16	16	23	25	5	5	1	3	6	
全動物	21	19	19	27	29	5	8	5	8	9	
尿細管好塩基性化	23	21	20	16	13	6	6	10	5	11	
尿細管円柱出現	20	21	20	16	12	15	11	17	18	18	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし

投与に関連しない変化

肝：発がん試験群では雄の 2500 および 7000ppm 群で脂肪化に頻度増加が認められた（表 9）。しかしながら、血液検査用衛星群を加えると脂肪化に増加はみられない（表 9）ことから、毒性学的意義はないものと考えられる。

表 9. 肝の脂肪化（発癌試験群と血液検査用衛星群）

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
発癌試験群の動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
衛星群の動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肝の脂肪化											
試験群	途中死亡	5	1	3	1	6	5	4	6	3	6
	最終屠殺	18	25	24	33*	25	26	25	19	26	28
	全動物	23	26	27	34	31	31	29	25	29	34
衛星群		7	4	5	6	3	3	5	5	6	3
総合計		30	30	32	40	34	34	34	30	35	37

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、有意差なし、Fisher's exact test、* ; p<0.01

坐骨神経：表 10 に示した如く、投与群雌雄における神経線維の変性の発現頻度は対照群とほぼ同じであり、投与による影響がないことを示唆するものであった。雌の 2500 および 7000ppm では、対照群に比してその程度にわずかな増強がみられた（表 10）。この変化の増強がみられた動物の個体別一般状態を考慮すると、投与に関連しない腫瘍、慢性腎症、子宮の病変および化膿性炎症などを持ち、そのほとんどが重篤であった。

表 10. 坐骨神経における神経線維の変性

性 別	雄					雌				
	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
検 査 動 物 数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
神経線維の変性	23	23	22	17	22	29	15	22	28	31
程 度	(1.1)	(1.0)	(1.1)	(1.1)	(1.2)	(1.2)	(1.3)	(1.2)	(1.9)	(1.7)

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、 Fisher's exact test で有意差なし

腹腔および胸腔：雌の 7000ppm 群で腹腔あるいは胸腔のリンパ球浸潤に発現頻度の軽度増加がみられた（表 11）。腹腔あるいは胸腔のリンパ球浸潤がみられた動物の数例に慢性腎症あるいは腫瘍などの重度な病変が認められ、これらは炎症性変化をともなっていたことから、腹腔あるいは胸腔のリンパ球浸潤の頻度増加には毒性学的意義はなく、投与に関連した変化ではないと考えられる。なお、本試験の雌の高用量群では悪性リンパ腫の発現頻度に減少（雌の対照群 8/50 例、7000ppm 群 5/50 例）が認められた。

膈：雌の投与群において対照群に比して、膈の炎症性細胞浸潤の頻度増加が認められた（表 11）。しかし、これらの動物を個別別にみると、炎症性細胞浸潤は悪性腫瘍あるいは顕著な腎症により一般状態が悪化した動物に多く認められたことから、炎症性病変に対する一般的な耐性低下によるものと考えられる。さらに、用量相関性がみられなかったことから投与との関連性はないものと考えられる。

表 11. 腹腔、胸腔および膈の組織所見

性 別	雄					雌				
	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
検 査 動 物 数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
腹腔：リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	1	2	3	4	7
胸腔：リンパ球浸潤	1	1	2	2	2	6	7	6	4	12
膈：炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	0	4	4	1	8

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、 Fisher's exact test で有意差なし

皮膚/皮下組織：雄の 150ppm 以上の投与群で頭部皮下組織に膿瘍が認められ（表 12）、このうちの 2 例については、この所見が死因であった。しかしながら、発現例数が少数例であること、また本マウスのコロニーで時折観察され、その発現頻度は背景データの範囲内（表 12）にあったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 12. 皮膚/皮下組織の組織所見と背景データ

性 別	雄					背景データ 1997～1998年の6試験
	0	10	150	2500	7000	
投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
皮膚/皮下組織：膿瘍	0	0	1	3	2	15/300 (5.0%) 0/50-4/50 (0.0-8.0%)

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、 Fisher's exact test で有意差なし
背景データの6試験：CD-1 マウスに18か月投与

その他にも多数の非腫瘍性病変が認められたが、本系統のマウスに通常認められている変化であり、それらの発生頻度、分布および形態学的特徴から判断して、投与との関連性を示唆するものではなかった。

〈腫瘍性病変〉

発癌性試験群で認められた腫瘍性病変を表 18 に、血液検査用衛星群の肝と胆嚢ならびに全身性に認められた腫瘍性病変を表 20 に示した。

投与に関連した所見

肝： 表 13a の如く、雌の 2500 および 7000ppm 群に肝細胞腺腫の頻度に増加傾向がみられ、その発現頻度は対照群が 3.33%であったのに対し、2500 および 7000ppm 群では 10.0%であった。肝細胞腺腫および腺癌の合計でも 2500 および 7000ppm 群の雌で増加傾向がみられた。背景データと比較しても肝細胞腺腫の発現に増加傾向がみられた(表 13b)。一方、肝細胞腫瘍の発現時期をみるとほとんどの動物において最終屠殺時に観察されていることから、腫瘍発生時期に早期化はみられなかった。さらに、雌の 2500 および 7000ppm 群の肝細胞腺腫の発現頻度、ならびに肝細胞腫瘍の合計に統計学的有意差はみられなかった。

なお、文献的には無投与の CD-1 マウスにおける自然発生的肝細胞腺腫は、18 か月試験で 0.0～2.3% (Mohr ら、1996 年) に、24 か月試験で 0.0～10.9%の範囲 (Giknis ら、2000 年) で発現することが報告されている。

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 13a. 肝細胞腫瘍（発癌試験群と血液検査用衛星群）

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
発癌試験群の動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
衛星群の動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肝細胞腺腫											
試験群	途中死亡	2	1	2	1	0	0	0	0	1	0
	最終屠殺	8	13	7	6	9	1	1	2	4	5
	全動物	10	14	9	7	9	1	1	2	5	5
衛星群		0	2	2	2	1	1	0	0	1	1
	総合計	10	16	11	9	10	2	1	2	6	6
肝細胞癌											
試験群	途中死亡	4	1	2	2	3	0	0	0	0	0
	最終屠殺	3	8	4	4	4	0	1	0	0	1
	全動物	7	9	6	6	7	0	1	0	0	1
衛星群		1	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	総合計	8	12	8	7	7	0	1	0	0	1
肝細胞腫瘍の合計											
試験群		15	19	13	11	14	1	1	2	5	6
衛星群		1	4	2	3	1	1	0	0	1	1
合計		16	23	15	14	15	2	1	2	6	7

統計： Peto の検定、 Fisher's exact test、 有意差なし

表 13b. 肝細胞腫瘍の背景データ*（雌マウス）— 試験実施施設

	肝細胞腺腫	肝細胞癌	肝細胞腫瘍
発現頻度	3/410 (0.73%)	3/410 (0.73%)	5/410 (1.22%)
範囲	0/70 — 2/60 (0.0 — 3.33%)	0/70 — 1/70 (0.0 — 1.43%)	0/70 — 2/60 (0.0 — 3.33%)

: 1997~1998年実施の6試験(CD-1マウスに18か月投与)

投与に関連しない所見

腎： 雄の 7000ppm 群で腎腺腫の発現頻度にわずかな増加がみられたが（表 14）、低頻度であること、Charles River Lab. では Crl:CD-1 マウスにおいて腎の腺腫は 2%~4% に認められている（Giknis ら、2000 年）ことを考慮して、雄で認められた腎腺腫は投与に関連した変化ではないものと考えられる。

ハーダー腺： 雌の 2500 および 7000ppm 群でハーダー腺腺腫の発現頻度にわずかな増加がみられたが（表 14）、低頻度であること、加齢マウスで時折自然発生的に観察される腫瘍であること、背景データの範囲内（表 15）にあることから投与に関連した変化ではないものと考えられる。

表 14. 腎およびハーダー腺の腫瘍

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
腎 : 腺腫	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0
ハーダー腺 : 腺腫	3	2	0	1	1	1	1	0	4	4	

統計： Peto の検定、 Fisher's exact test で有意差なし

表 15. ハーダー腺腫瘍の背景データ (雌マウス)

	試験実施施設の背景データ ^a		Charles River Lab. (48 試験)
	腺 腫	腺 癌	
発現頻度	9/300 (3.0%)	1/300 (0.33%)	腺腫 ; 1.35 — 8.33%
範 囲	0/50 — 2/60 (0.0 — 8.0%)	0/50 — 1/50 (0.0 — 2.0%)	腺癌 ; 1.43 — 2.38%

a : 1997~1998 年実施の 6 試験(CD-1 マウスに 18 か月投与)

精巢： 雄の 7000ppm 群で良性の間細胞腫の発生頻度 (3/50 例、6%) にわずかな増加がみられ、これは背景データの範囲 (4%) を若干上回って認められた (表 16)。しかしながら、RITA データベース (RENI、1991~1997 年) によると、CD-1 マウスにおける良性間細胞腫の発現頻度は 0~10% の範囲にあることから、本試験の雄 7000ppm 群に認められた良性間細胞腫は投与に関連したものではないと考えられる。

表 16. 精巢の間細胞腫と背景データ

性 別	雄					背景データ(試験実施施設) 1997~1998 年の 6 試験		
	投与量 (ppm)	0	10	150	2500	7000	良性間細胞腫	悪性間細胞腫
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)		5/300 (1.67%)	0/300 (0.0%)
精巢：良性間細胞腫	0	1	1	1	3		0/50—2/50 (0.0—4.0%)	

統計： Peto の検定、 Fisher's exact test で有意差なし
背景データの 6 試験： CD-1 マウスに 18 か月投与

その他に認められた腫瘍性病変は本系統および同週齢のマウスで一般的に認められる変化であり、また、それらの発生頻度、分布あるいはそれぞれの組織型も通常の本系統のマウスに認められるものであった。

さらに、腫瘍を有する動物数、総腫瘍数および腫瘍発現時期においても投与と関連した変動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、本剤の18か月間混餌投与による発がん性試験における影響として、7000ppm群雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の軽度低下、2500ppm以上の投与群雌雄で肝および腎の実重量と体重比の増加が認められた。

病理組織学的所見として、肝では2500ppm以上の雌雄で単細胞壊死、雄で脂肪化と変異細胞巣、雌で肝細胞肥大、7000ppm群雄で色素沈着の発現頻度に増加が、腎では2500ppm以上の投与群雄で慢性腎症の発現頻度増加が認められた。

2500ppm以上の投与群の雌に肝細胞腺腫の発現頻度に増加傾向がみられたが、統計学的有意差がなく、腫瘍発生時期の早期化もみられなかったことから、投与による影響ではなく、発がん性はないものと判断した。

これらのことより、無毒性量は雌雄とも150ppm（雄；20.0mg/kg/day、雌；21.5mg/kg/day）であると判断された。

表 17. 主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(10)	(5)	(11)	(8)	(12)	(9)	(10)	(13)	(11)	(12)
途中死亡・ 切迫屠殺動物	骨格筋：筋変性	4	0	0	0	1	0	1	2	0	1
	心：線維化を伴った炎症	5	2	1	1	1	0	1	2	2	0
	拡張	3	0	2	0	7	3	5	4	5	6
	骨髓：脂肪萎縮	0	1	0	0	0	3	2	4	2	3
	細胞増生	2	1	2	2	5	0	0	0	0	0
	骨髓性細胞増生	0	0	0	0	0	3	1	4	1	3
	細胞低形成	0	0	0	0	0	0	2	1	2	2
	脾：髓外造血亢進	7	2	6	5	8	5	2	7	6	7
	ヘモジデリン沈着	3	1	4	3	3	5	5	6	6	6
	白脾髄萎縮	4	1	3	2	3	0	2	3	2	0
	白脾髄過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	胸腺：萎縮	6	3	7	7	9	4	5	6	5	7
	リンパ球増生	0	1	0	0	0	3	2	4	2	5
	腺胃：腺胃上皮過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	腺の拡張	0	0	0	2	1	1	1	0	3	3
	リンパ球浸潤	1	0	0	3	1	2	0	2	3	2
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮化生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腸：慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝：脂肪化	5	1	3	1	6	5	4	6	3	6
	色素沈着	1	0	2	1	2	4	0	1	2	3
	変異細胞巣	0	0	1	1	2	0	0	1	0	0
	胆管増生	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	クッパー細胞増生	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	肝細胞肥大	1	1	1	0	1	0	2	0	2	2
	核分裂促進	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	0	0	2	0	2	3	0	1	0	2
	リンパ球組織球浸潤	4	0	2	3	2	4	1	2	3	2
	壊死	1	1	0	1	1	0	1	0	2	1
	単細胞壊死 (肝細胞)	1	0	4	2	3	1	1	0	2	2
	胆嚢：リンパ球浸潤	2	0	1	1	2	0	0	0	0	0
	脾：島細胞過形成	2	1	2	0	2	2	1	2	1	2
	リンパ球浸潤	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
肺：慢性気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
泡沫細胞出現	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
細気管支・肺胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	3	1	1	3	4	

統計： Fisher's exact test で有意差なし

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(10)	(5)	(11)	(8)	(12)	(9)	(10)	(13)	(11)	(12)
途中 死亡 ・ 切迫 層 殺 動物	腎 : 尿細管萎縮	2	0	0	0	1	1	0	2	1	0
	尿細管好塩基性化	3	0	2	1	1	1	1	0	0	1
	尿細管円柱出現	3	0	3	3	4	3	0	4	2	4
	嚢胞	1	0	0	1	2	1	1	2	0	3
	色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	尿細管拡張	1	0	0	0	1	0	1	0	1	3
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	急性尿細管変化	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	鉱物沈着	3	0	2	1	4	0	0	0	0	0
	間質性腎炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	慢性腎症	3	3	3	4	4	0	3	4	5	3
	腎盂拡張	1	0	1	1	2	0	0	0	0	1
	腎盂移行上細胞増生	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腎盂化膿性炎症	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	精巣 : 精細管萎縮	2	2	6	4	3	—	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞増生	6	0	5	3	3	—	—	—	—	—
	精液瘤	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	前立腺 : リンパ球浸潤	2	1	3	4	2	—	—	—	—	—
	慢性炎症	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	0	0	2	0	2	—	—	—	—	—
	精のう : 拡張	7	2	6	1	4	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	0	1	1	1	1	—	—	—	—	—
	線維化を伴う炎症	1	0	2	0	1	—	—	—	—	—
	精巣上皮 : 精子細胞減少	1	1	3	1	0	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	2	6	6	8	7
	嚢胞	—	—	—	—	—	2	6	5	3	7
	ヘモジデリン沈着	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	2	3	3	0	4	
子宮内膜症	—	—	—	—	—	2	1	0	1	1	
嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	1	0	4	2	2	
間質ポリープ	—	—	—	—	—	3	1	0	0	2	
膺 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1	

統計 : Fisher's exact test で有意差なし

表 17. 主な非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
検査動物数		(10)	(5)	(11)	(8)	(12)	(9)	(10)	(13)	(11)	(12)
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	甲状腺：濾胞のう胞状拡張	2	0	2	2	2	5	5	9	5	7
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
	c細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎：皮質の萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮質の過形成	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	坐骨神経：神経線維変性	2	2	4	3	7	4	4	4	6	4
	脱髄	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
	脊髄神経根：脱髄	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
	乳腺：導管拡張	0	0	0	0	0	4	2	3	2	5
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
	眼：白内障（水晶体）	1	0	1	0	2	0	3	1	0	0
	角膜潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	網膜：萎縮	2	0	2	3	1	2	1	0	0	1
	涙腺：リンパ球浸潤	3	0	2	1	1	0	2	1	3	2
	ハーダー腺：腺萎縮	3	3	3	1	6	6	7	11	5	8
	壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚／皮下組織：潰瘍	1	1	0	0	1	1	1	3	0	3
	線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	2	4	2	3
	膿瘍	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	胸腔：リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	4	2	4	2	3
	腹腔：リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	1	1	0	2

統計： Fisher's exact test で有意差なし

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(40)	(45)	(39)	(42)	(38)	(41)	(40)	(37)	(39)	(38)
最 終 屠 殺 動 物	骨格筋：筋変性	1	9	4	7	3	1	2	0	0	0
	心：線維化を伴った炎症	4	8	3	5	6	0	5	0	1	3
	拡張	0	0	1	0	1	4	3	1	1	3
	骨髄：脂肪萎縮	11	12	13	15	7	31	30	22	34	33
	細胞増生	3	3	1	3	1	0	0	0	0	0
	骨髄性細胞増生	0	0	0	0	0	2	1	4	1	4
	細胞低形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	脾：髓外造血亢進	33	42*	33*	33	29	26	30	27	32	29
	ヘモジデリン沈着	4	6	5	6	4	33	33	25	31	33
	白脾髄萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	白脾髄過形成	1	2	1	1	2	14	11	17	16	15
	胸腺：萎縮	24	40	33	36	23	14	22	16	18	16
	リンパ球増生	3	1	1	3	7	21	21	29	27	24
	腺胃：腺胃上皮過形成	4	4	2	3	5	10	13	11	10	8
	腺の拡張	8	13	4	6	9	7	2	4	4	3
	リンパ球浸潤	16	15	10	12	9	2	8	1	10*	8
	慢性炎症	1	4	1	1	4	0	0	2	0	0
	扁平上皮化生	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
	大腸：慢性炎症	0	1	0	0	0	1	2	6	6	4
	肝：脂肪化	18	25	24	33*	25	26	25	19	26	28
	色素沈着	4	4	4	6	12	13	7	12	8	9
	変異細胞巣	5	6	2	9	8	1	2	2	6	3
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	クッパー細胞増生	3	1	2	5	2	0	1	2	1	1
	肝細胞肥大	16	16	9	12	19	5	6	4	12	16*
	核分裂促進	6	3	1	1	4	3	4	1	2	1
	炎症性細胞浸潤	5	3	2	1	6	3	3	5	4	6
	リンパ球組織球浸潤	20	29	23	26	26	18	6	20	20	19
	壊死	2	3	1	0	5	5	2	7	3	5
	単細胞壊死 (肝細胞)	6	7	3	13	15	2	1	1	7	7
	胆嚢：乳頭状増生	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	リンパ球浸潤	11	8	9	10	5	0	0	1	0	0
	膵：腺房細胞過形成	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0
島細胞過形成	6	11	3	8	8	4	7	6	3	2	
リンパ球浸潤	8	12	9	8	13	9	9	6	11	8	
肺：慢性気管支肺炎	0	0	0	0	0	2	2	2	1	0	
泡沫細胞出現	3	8	5	6	4	10	9	7	5	10	
細気管支・肺胞過形成	1	1	3	5	1	1	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	3	6	6	6	3	15	17	15	12	16	

統計： Fisher's exact test、 * ; p<0.01

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(40)	(45)	(39)	(42)	(38)	(41)	(40)	(37)	(39)	(38)
最終 層 殺 動 物	腎 : 尿細管萎縮	4	6	7	1	6	19	12	17	15	17
	尿細管好塩基性化	20	21	18	15	12	5	5	10	5	10
	尿細管円柱出現	17	21	17	13	8	12	11	13	16	14
	嚢胞	7	18	9	8	8	11	9	10	12	14
	色素沈着	2	4	1	0	0	8	7	7	7	9
	尿細管拡張	0	1	0	0	0	2	4	4	3	3
	鉍物沈着	6	9	5	6	9	0	0	0	0	0
	間質性腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性腎症	18	16	16	23	25	5	5	1	3	6
	腎盂拡張	1	6	4	5	0	1	0	1	0	0
	腎盂移行上細胞増生	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂化膿性炎症	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱 : 移行上皮過形成	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0
	精巣 : 精細管萎縮	26	24	29	16	25	—	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞増生	35	42	34	37	33	—	—	—	—	—
	精液瘤	0	1	0	1	2	—	—	—	—	—
	前立腺 : リンパ球浸潤	15	25	24	23	20	—	—	—	—	—
	慢性炎症	1	3	2	3	0	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	精のう : 拡張	28	30	29	33	29	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	14	23	17	16	14	—	—	—	—	—
	線維化を伴う炎症	2	3	2	6	1	—	—	—	—	—
	精巣上体 : 精子細胞減少	4	4	6	5	8	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	11	15	13	13	11
	嚢胞	—	—	—	—	—	20	21	17	15	21
	ヘモジデリン沈着	—	—	—	—	—	0	0	1	3	1
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	8	8	9	10	10
	子宮内膜症	—	—	—	—	—	5	7	9	7	5
	子宮内膜間質過形成	—	—	—	—	—	0	0	3	0	2
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	24	21	22	26	24
間質ポリープ	—	—	—	—	—	5	5	4	8	8	
膣 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	0	4	3	0	7*	

統計 : Fisher's exact test, * ; p<0.01

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
検査動物数		(40)	(45)	(39)	(42)	(38)	(41)	(40)	(37)	(39)	(38)
最終 屠殺 動物	甲状腺：濾胞のう胞状拡張	9	11	8	11	7	26	26	26	27	27
	濾胞細胞肥大	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	4	4	7	9	6
	c細胞過形成	1	3	0	1	2	2	1	3	0	3
	副腎：皮質の萎縮	1	2	1	4	2	1	1	3	0	3
	皮質の過形成	4	1	1	2	5	0	0	1	1	1
	皮質細胞肥大	3	1	5	3	2	0	0	0	0	0
	髄質の過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	坐骨神経：神経線維変性	21	21	18	14	15	25	11	18	22	27
	脱髄	1	0	0	1	1	8	1	4	5	2
	脊髄神経根：脱髄	3	3	0	2	5	1	0	0	0	0
	乳腺：導管拡張	0	4	1	0	2	4	7	5	7	5
	炎症性細胞浸潤	0	1	0	0	0	3	3	1	4	4
	眼：白内障（水晶体）	8	12	1	8	6	5	8	8	9	3
	化膿性炎症	2	2	3	4	4	0	0	0	0	0
	角膜潰瘍	1	1	0	0	3	3	0	0	0	1
	角膜血管新生	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	網膜：萎縮	10	13	10	14	9	6	2	2	2	4
	涙腺：リンパ球浸潤	11	16	10	13	15	9	13	15	17	16
	ハーダー腺：腺萎縮	28	21	22	23	17	32	32	31	31	33
	壊死	21	19	17	20	15	16	19	12	12	16
	皮膚／皮下組織：潰瘍	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0
	線維化を伴った炎症	1	0	0	0	0	3	3	5	5	4
	膿瘍	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	胸腔：リンパ球浸潤	1	1	2	2	2	2	5	2	2	9
	腹腔：リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	1	1	2	4	5

統計： Fisher's exact test で有意差なし

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	骨格筋：筋変性	5	9	4	7	4	1	3	2	0	1
	心：線維化を伴った炎症	9	10	4	6	7	0	6	2	3	3
	拡張	3	0	3	0	8	7	8	5	6	9
	骨髓：脂肪萎縮	11	13	13	15	7	34	32	26	36	36
	細胞増生	5	4	3	5	6	0	0	0	0	0
	骨髓性細胞増生	0	0	0	0	0	5	2	8	2	7
	細胞低形成	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3
	脾：髓外造血亢進	40	44	39	38	37	31	32	34	38	36
	ヘモジデリン沈着	7	7	9	9	7	38	38	31	37	39
	白脾髄萎縮	4	2	3	2	3	0	2	3	3	0
	白脾髄過形成	1	2	1	2	2	14	11	17	16	16
	胸腺：萎縮	30	43	40*	43	32	18	27	22	23	23
	リンパ球増生	3	2	1	3	7	24	23	33	29	29
	腺胃：腺胃上皮過形成	4	4	2	3	5	11	14	11	10	8
	腺の拡張	8	13	4	8	10	8	3	4	7	6
	リンパ球浸潤	17	15	10	15	10	4	8	3	13	10
	慢性炎症	1	4	1	1	4	0	0	2	0	1
	扁平上皮化生	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	大腸：慢性炎症	0	1	0	0	0	2	2	6	6	4
	肝：脂肪化	23	26	27	34	31	31	29	25	29	34
	色素沈着	5	4	6	7	14 ⁺ *	17	7	13	10	12
	変異細胞巢	5	6	3	10	10	1	2	3	6	3
	胆管増生	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	クッパー細胞増生	4	1	2	5	4	0	1	2	1	2
	肝細胞肥大	17	17	10	12	20	5	8	4	14	18 ⁺ *
	核分裂促進	8	3	2	2	4	3	4	1	2	2
	炎症性細胞浸潤	5	3	4	1	8	5	3	6	4	8
	リンパ球組織球浸潤	24	29	25	29	28	19	17	22	23	21
	壊死	3	4	1	1	6	5	3	7	5	6
	単細胞壊死 (肝細胞)	7	7	7	15 ⁺ *	18 ⁺ *	3	2	1	9	9 ⁺
	胆嚢：乳頭状増生	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	リンパ球浸潤	13	8	10	11	7	0	0	1	0	0
膵：腺房細胞過形成	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	
島細胞過形成	8	12	5	8	10	6	8	8	4	4	
リンパ球浸潤	8	12	10	9	14	9	9	6	11	11	
肺：慢性気管支肺炎	0	0	0	0	0	2	3	3	1	1	
泡沫細胞出現	4	9	6	7	5	11	10	8	7	12	
細気管支・肺胞過形成	1	1	3	6	1	1	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	3	6	6	7	3	18	18	16	15	20	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、

Fisher's exact test、* ; p<0.01

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	腎 : 尿細管萎縮	6	6	7	1	7	20	12	19	16	17
	尿細管好塩基性化	23	21	20	16	13	6	6	10	5	11
	尿細管円柱出現	20	21	20	16	12	15	11	17	18	18
	嚢胞	8	18	9	9	10	12	10	12	12	17
	色素沈着	2	4	1	0	0	9	7	7	7	10
	尿細管拡張	1	1	0	0	1	2	5	4	4	6
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	急性尿細管変化	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	鉍物沈着	9	9	7	7	13	0	0	0	0	0
	間質性腎炎	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	慢性腎症	21	19	19	27	29	5	8	5	8	9
	腎盂拡張	2	6	5	6	2	1	0	1	0	1
	腎盂移行上細胞増生	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0
	腎盂化膿性炎症	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0
	膀胱 : 移行上皮過形成	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0
	精巣 : 精細管萎縮	28	26	35	20	28	—	—	—	—	—
	ライディッツヒ細胞増生	41	42	39	40	36	—	—	—	—	—
	精液嚢	0	1	0	2	2	—	—	—	—	—
	前立腺 : リンパ球浸潤	17	26	27	27	22	—	—	—	—	—
	慢性炎症	1	3	3	3	1	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	1	0	2	1	2	—	—	—	—	—
精のう : 拡張	35	32	35	34	33	—	—	—	—	—	
リンパ球浸潤	14	24	18	17	15	—	—	—	—	—	
線維化を伴う炎症	3	3	4	6	2	—	—	—	—	—	
精巣上体 : 精子細胞減少	5	5	9	6	8	—	—	—	—	—	
卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	13	21	19	21	18	
嚢胞	—	—	—	—	—	22	27	22	18	28	
ヘモジデリン沈着	—	—	—	—	—	0	0	2	5	1	
子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	10	11	12	10	14	
子宮内膜症	—	—	—	—	—	7	8	9	8	6	
子宮内膜間質過形成	—	—	—	—	—	0	0	3	0	2	
嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	25	21	26	28	26	
間質ポリープ	—	—	—	—	—	8	6	4	8	10	
膣 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	0	4	4	1	8	

統計 : Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし。

表 17. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	甲状腺：濾胞のう胞状拡張	11	11	10	13	9	31	31	35	32	34
	濾胞細胞肥大	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	5	4	8	9	8
	c細胞過形成	1	3	0	2	2	2	1	3	0	3
	副腎：皮質の萎縮	2	2	1	4	2	1	1	3	0	4
	皮質の過形成	5	2	1	2	5	0	1	1	1	1
	皮質細胞肥大	3	1	5	3	2	0	0	0	0	0
	髄質の過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	坐骨神経：神経線維変性	23	23	22	17	22	29	15	22	28	31
	脱髄	1	0	0	1	1	10	1	5	6	2
	脊髄神経根：脱髄	3	3	0	4	7	0	0	0	0	0
	乳腺：導管拡張	0	4	1	0	2	8	9	8	9	10
	炎症性細胞浸潤	0	1	0	0	0	3	3	2	5	7
	眼：白内障 (水晶体)	9	12	2	8	8	5	11	9	9	3
	化膿性炎症	2	2	3	4	4	0	0	0	0	0
	角膜潰瘍	1	1	0	0	3	3	1	0	0	1
	角膜血管新生	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	網膜：萎縮	12	13	12	17	10	8	3	2	2	5
	涙腺：リンパ球浸潤	14	16	12	14	16	9	15	16	20	18
	ハーダー腺：腺萎縮	31	24	25	24	23	38	39	42	36	41
	壊死	21	29	18	20	15	16	19	12	12	17
	皮膚/皮下組織：潰瘍	2	2	1	0	2	2	1	3	0	3
	線維化を伴った炎症	1	0	0	0	0	3	5	9	7	7
	膿瘍	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0
	胸腔：リンパ球浸潤	1	1	2	2	2	6	7	6	4	12
	腹腔：リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	1	2	3	4	7

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし

表 18. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(10)	(5)	(11)	(8)	(12)	(9)	(10)	(13)	(11)	(12)
途 中 死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	大腸：腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝：肝細胞癌 (M)	4	1	2	2	3	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	2	1	2	1	0	0	0	0	1	0
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0	1	2
	肝芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺：細気管支・肺胞腺腫 (B)	2	1	0	0	3	2	0	0	0	0
	細気管支・肺胞癌 (M)	0	0	1	1	1	2	1	3	1	1
	精巣：良性間細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	卵巣：嚢胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
	子宮：血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	間質型肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	副腎：被膜下腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚/皮下：良性肥満細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
	ハーパー腺：腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	1	1	1	0	1	4	6	5	2	2
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし

表 18. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(40)	(45)	(39)	(42)	(38)	(41)	(40)	(37)	(39)	(38)
最 終 屠 殺 動 物	骨 : 線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小腸 : 腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腸 : 腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	3	8	4	4	4	0	1	0	0	1
	肝細胞腺腫 (B)	8	13	7	6	9	1	1	2	4	5
	血管肉腫 (M)	0	2	0	1	2	0	1	1	2	0
	肺 : 細気管支・肺胞腺腫 (B)	6	5	3	3	4	3	3	2	3	4
	細気管支・肺胞癌 (M)	3	3	3	3	3	2	5	6	1	2
	腎 : 腺腫 (B)	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0
	前立腺 : 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精囊腺 : 腺腫 (B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	精巣 : 良性間細胞腫 (B)	0	1	1	1	2	—	—	—	—	—
	卵巣 : 嚢胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	2	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	黄体細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	子宮 : 腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	3	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	間質型肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	下垂体 : 前葉の腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
	中葉の腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 : 被膜下腺腫 (B)	4	4	2	1	1	1	1	1	0	0
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性髄質腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳 : 良性髄膜腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚/皮下 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺 : 腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
	ハーダー腺 : 腺癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	2	2	0	1	1	1	1	0	3	4
	腹腔 : 悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
全身性 : 悪性リンパ腫 (M)	3	2	1	1	0	4	2	3	2	3	
骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし

表 18. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	骨 : 線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小腸 : 腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腸 : 腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	7	9	6	6	7	0	1	0	0	1
	肝細胞腺腫 (B)	10	14	9	7	9	1	1	2	5	5
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	2	1	1	3	0	1	1	3	2
	肝芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺 : 細気管支・肺胞腺腫 (B)	8	6	3	3	7	5	3	2	3	4
	細気管支・肺胞癌 (M)	3	3	4	4	4	4	6	9	2	3
	腎 : 腺腫 (B)	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0
	前立腺 : 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精囊腺 : 腺腫 (B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	精巣 : 良性間細胞腫 (B)	0	1	1	1	3	—	—	—	—	—
	卵巣 : 嚢胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	2	2
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	黄体細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	子宮 : 腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	1
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	3	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	間質型肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	下垂体 : 前葉の腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
	中葉の腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 : 被膜下腺腫 (B)	4	4	3	1	2	1	1	1	0	0
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性髓質腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳 : 良性髄膜腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚/皮下 : 良性肥満細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Peto の検定、Fisher's exact test で有意差なし

表 18. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	乳腺：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	1	2	2	0
	ハーダー腺：腺癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	3	2	0	1	1	1	1	0	4	4
	腹腔：悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	4	3	2	1	1	8	8	8	4	5
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	良性腫瘍	33	31	18	16	29	12	13	10	19	18
	悪性腫瘍	18	25	18	16	18	22	22	30	14	17
	腫瘍総数	51	56	36	32	47	34	35	40	33	35
	担単発腫瘍動物数	19	12	17	14	19	13	16	24	21	17
	担多発腫瘍動物数	10	17	9	7	10	10	9	6	6	9
	総担腫瘍動物数	29	29	26	21	29	23	25	30	27	26

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Peto の検定、Fisher's exact test で 有意差なし

表 19. 血液検査用衛星群の肝および胆嚢に認められた非腫瘍性病変

検査時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
	検査動物数	(1)	(5)	(2)	(1)	(1)	(2)	(1)	(3)	(3)	(1)
途中死亡動物	肝 : 脂肪化	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	色素沈着	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	髄外造血亢進	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	クッパー細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
	炎症性細胞浸潤	1	2	1	0	0	1	1	1	0	0
	壊死	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	単細胞壊死 (肝細胞)	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
	胆嚢 : 拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	(9)	(5)	(8)	(9)	(9)	(8)	(9)	(7)	(7)
最終屠殺	肝 : 脂肪化	7	4	5	6	3	3	5	4	6	3
	色素沈着	3	0	3	3	3	3	4	2	4	6
	髄外造血亢進	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	変異細胞巣	0	2	2	3	2	1	0	0	1	1
	クッパー細胞増生	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	肝細胞肥大	6	4	7	7	6	3	2	3	4	3
	核分裂促進	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	6	3	7	7	3	7	8	3	6	8
	壊死	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	単細胞壊死 (肝細胞)	2	2	5	5	3	2	2	0	5	6
胆嚢 : リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	
	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
全動物	肝 : 脂肪化	7	4	5	6	3	3	5	5	6	3
	色素沈着	4	0	3	4	4	3	4	2	4	5
	髄外造血亢進	0	1	0	0	1	0	1	0	0	3
	変異細胞巣	0	2	2	3	2	1	0	0	1	1
	クッパー細胞増生	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1
	肝細胞肥大	6	4	8	8	6	3	3	3	5	3
	核分裂促進	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	7	5	8	7	3	8	9	4	6	8
	壊死	1	0	0	2	0	2	0	1	0	0
	単細胞壊死 (肝細胞)	2	2	5	6	3	2	3	0	6	6
胆嚢 : 拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	

Fisher's exact test で有意差なし

血液検査用衛星群の動物については、18 か月間投与終了後に肝および胆嚢の病理組織学的検査を実施した

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

表 20. 血液検査用衛星群の肝ならびに全身性に認められた腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	10	150	2500	7000	0	10	150	2500	7000
死亡 動物	検査動物数	(1)	(5)	(2)	(1)	(1)	(2)	(1)	(3)	(3)	(1)
	肝 : 肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	全身性 : 悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
最終 屠殺	検査動物数	(9)	(5)	(8)	(9)	(9)	(8)	(9)	(7)	(7)	(9)
	肝 : 肝細胞癌 (M)	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	2	2	2	1	1	0	0	1	1
	全身性 : 悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
全 動物	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	肝 : 肝細胞癌 (M)	1	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	2	2	2	1	1	0	0	1	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	全身性 : 悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	1	1
組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし

血液検査用衛星群の動物については、18 か月間投与終了後に肝および胆嚢の病理組織学的検査を実施した

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。

(8). 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.T-30)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Wistar ラット (Hanlbm:WIST(SPF))、1 群雌雄各 30 匹、
試験開始時 6~7 週齢

投与期間：1998 年 10 月 5 日~1999 年 6 月 14 日

F0(P)世代 ; 投与開始から F1 児離乳までの 19 週間

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時までの 19 週間

投与方法：検体を飼料中に 0、10、100、5000 および 15000ppm の濃度で混和し、2 世代にわたり自由に摂取させた。

〈用量設定根拠〉

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。

方法および試験項目：概要を表4にまとめた。

一般状態および死亡率；全検査期間に、全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

体重；雄については投与開始前、投与期間中は毎週測定した。

雌については投与開始前、交配前および交配期間中は毎週、妊娠期間中は妊娠0、7、14および21日、哺育期間中は産後0、7、14および21日に測定した。

飼料摂取量；雄については屠殺時まで毎週測定した。

雌については交配開始まで毎週、妊娠期間中は妊娠0、7、14および21日、哺育期間中は産後0、7、14および21日に測定した。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度から、1日当たりの平均検体摂取量を算出した。

交配および妊娠の確認；交配は同一群の雌雄を1:1で同居させて行った。翌日膣栓の有無あるいは膣垢中の精子の有無により交尾を確認した。精子の確認された日を妊娠0日とした。

発情周期；F0(P)およびF1世代親動物の雌について、交配前3週間から交尾が確認されるまでの同居期間中に、発情周期を検査した。

精子検査；F0(P)およびF1世代親動物の雄について、精巣の精子細胞数、精巣上体中の精子の数、運動性および形態について観察した。

妊娠、出産および哺育；分娩日に、各腹の児動物について出産児数、生存児数、死産児数および性別を調査し、外表および行動の異常を検査し、体重を測定した。

児動物の生存児数および一般状態の観察を毎日実施し、児動物体重測定を産後0、4、7、14および21日に行った。

交配、妊娠、出産および哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

- ・雌の交尾率 (%) = (交尾雌動物数/同居雌動物数) × 100
- ・雄の交尾率 (%) = (交尾雄動物数/同居雄動物数) × 100
- ・雌の受胎率 (%) = (妊娠動物数/交尾雌動物数) × 100
- ・雄の受精率 (%) = (妊娠させた雄動物数/交尾雄動物数) × 100

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

- ・妊娠率 (%) = (分娩の確認された雌動物数/妊娠動物数) × 100
- ・出産率 (%) = (生存児を出産した雌動物数/妊娠動物数) × 100
- ・性比 (%) = (出産時生存雄もしくは雌数/出産時生存児数) × 100
- ・出産時生存率 (%) = (出産時生存児数/総出産児数) × 100
- ・生後 4 日哺育児生存率 (%)
= [生後 4 日目の生存児数 (間引き前) / 出産時生存児数] × 100
- ・生後 21 日離乳率 (%)
= [生後 21 日目の生存児数/生後 4 日目の生存児数 (間引き後)] × 100

卵胞の検査 ; F1 世代親動物の対照群および 15000ppm 群の雌について、卵胞および黄体を検査した。

児動物の性成熟 ; F1 世代の雄動物については、生後 24 日以降に毎日 1 回、亀頭包皮分離の有無を、雌動物については、生後 30 日以降に毎日 1 回、陰開口の有無について観察した。

臓器重量 ; 親動物 : F0(P)および F1 世代の全動物を対象として子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体、副腎、脳、心、腎、肝、脾、胸腺および甲状腺 (上皮小体含む) の重量を測定し、体重比を算出した。

児動物 : F1 世代では生後 30 日目に、F2 世代では生後 22 日目および 30 日目に児動物の脳、肝、脾および胸腺の重量を測定し、体重比を算出した。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡動物を含む F0(P)および F1 世代の全ての親動物について、着床痕の検査を含む肉眼的病理検査を実施した。F1 および F2 児動物のうち生後 4 日に間引いた哺育児、離乳時に間引いた F1 児動物および全ての F2 離乳児、F1 および F2 世代の途中死亡児動物についても検査した。

病理組織学的検査 ; 親動物 : F0(P)および F1 世代の対照群および 15000ppm 群を対象とし、膈、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体、副腎、腎、肝、甲状腺 (上皮小体含む) および肉眼的病変部について、他の投与群においては交尾が確認されたが妊娠しなかった雌の卵巣、妊娠させなかった雄の精巣、精巣上体、精囊および前立腺について病理組織学的検査を実施した。

さらに、F0(P)および F1 世代の 10、100、5000ppm 群の肝 (雌雄)、腎 (F0 世代の雄、F1 世代の雌雄)、上皮小体を含む甲状腺 (雌雄)、副腎 (雌雄) について、対照群および 15000ppm 群の心 (F0 世代の雄、F1 世代の雌雄) についても病理組織学的検査を実施した。

児動物 : F1 世代の生後 30 日目、F2 世代の生後 22 日目および 30 日目の児動物全群の肝について、F1 世代の児動物雄 (生後 30 日目) の対照群と 15000ppm 群の脳について病理組織学的検査を実施した。

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：

親 動 物； 結果の概要を表 5 にまとめた。

一般状態および死亡率； F0(P)および F1 世代とも投与に関連した一般状態ならびに死亡は認められなかった。

F1 世代では、15000ppm 群の雌 1 例が試験 81 日目（妊娠 8 日目）に瀕死状態（立毛、活動低下および腹横臥位）が観察されたため、屠殺した。この動物は、剖検時に頭蓋に小結節が観察され、病理組織学的検査で腺癌であった。この変化は偶発的所見と考えられ、投与の影響ではないと判断される。

体 重 変 化； F0(P)世代では、5000 および 15000ppm 群雌雄で生育期間中に体重増加抑制が認められた。この変化は雌よりも雄で顕著であったが、累積体重増加量は対照群と同程度であった。生育期間中の 5000 および 15000ppm 群の雄では 2 週時および 4～6 週時に（対照群に対して 5000ppm 群で 80～93%、15000ppm 群で 87～91%）、雌では 2～5 週時（対照群に対して 5000ppm 群で 89～94%、15000ppm 群で 82～92%）および 8 週時（対照群に対して 5000ppm 群で 64%、15000ppm 群で 61%）に体重増加抑制が認められた。妊娠期間中における雌の体重増加量は、対照群と投与群で差はみられなかったが、哺育期間中では、15000ppm 群の雌で体重増加量が対照群と比較し、有意差は認められなかったものの増加傾向（対照群に対して 152%）にあった。

F1 世代では、15000ppm 群の雄で 50 日目に体重の減少が認められた以外、対照群と同様であった。体重増加量については、雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。哺育期間中における 5000 および 15000ppm 群の雌では、対照群と比較して有意な体重増加（対照群に対して 5000ppm 群で 400%、15000ppm 群で 566%）が認められた。

飼料摂取量； F0(P)および F1 世代とも雌雄の飼料摂取量に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量； 体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/day）を表 1 に示した。

表 1. 平均検体摂取量（mg/kg/day）

投与量 (ppm)	F0 世代					F1 世代				
	雄	雌				雄	雌			
		交配前	妊娠期	授乳期	平均		交配前	妊娠期	授乳期	平均
10	0.69	0.81	0.8	1.7	1.10	0.84	0.96	0.8	1.73	1.16
100	7.23	8.35	7.8	17.73	11.29	8.67	10.29	8.23	17.67	12.06
5000	358.39	400.43	384	871.23	551.89	436.29	484.37	415.4	916.17	605.31
15000	1103.03	1223.11	1193.5	2652.53	1689.71	1319.61	1474.14	1246.17	2741.8	1820.70

報告書中の表 6.1～6.4(F0 世代)および表 6.40～6.43(F1 世代)に基づいて申請者が作成した。

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。

繁殖性に関する指標；F0(P)およびF1世代とも、交尾および受胎率、妊娠および出産率、妊娠期間に投与による影響は認められなかった。

発情周期；F0(P)およびF1世代の雌動物の発情周期に投与の影響は認められなかった。

精子検査；F0(P)およびF1世代の雄動物について、精巣の精子細胞数、精巣上体中の精子の数、運動性および形態に対して投与の影響は認められなかった。

卵胞の検査；F1世代の雌動物の原始卵胞数、発育卵胞数、卵胞腔数および黄体数は、対照群と15000ppm群で差がなく、投与の影響は認められなかった。

臓器重量；F0(P)世代では、5000および15000ppm群雌雄で肝および腎の実重量と体重比に増加が、5000および15000ppm群雄で甲状腺の体重比増加が認められた。

F1世代では、5000ppm群および15000ppm群雌雄で肝および腎の実重量と体重比に増加が、15000ppm群雄で甲状腺の実重量と体重比ならびに副腎体重比に増加が認められた。雄の15000ppm群で心の体重比に増加がみられた（F0およびF1世代）が、心の実重量はそれぞれの対照群と同様な値であり、変化の程度も小さく、背景データの範囲内にあり（表2）、関連する病理組織学的所見も認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。また、100ppm群の雌で副腎の実重量に増加が認められた（F0世代）が、用量相関性がみられないこと、背景データの範囲内にあることから（表2）投与の影響ではないと考えられた。

F1世代の100ppm群雄で甲状腺の実重量に増加がみられたが、用量相関性がないこと、関連する病理組織学的所見も観察されなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。

表2. 心の体重比（雄）と副腎の実重量（雌）

投与量 (ppm)		0	10	100	5000	15000	背景データ ^{b)}	
心 (雄)	F0世代	平均値	0.2853	0.2768	0.2753	0.2917	0.3002*	0.3004 0.2171~0.5442 ^{a)}
		標準偏差	0.0210	0.0229	0.0266	0.0214	0.0232	
	F1世代	平均値	0.2837	0.2812	0.2748	0.2909	0.3036**	
		標準偏差	0.0190	0.0251	0.0193	0.0221	0.0185	
副腎 (雌)	F0世代	平均値	0.082	0.084	0.090*	0.085	0.080	0.087
		標準偏差	0.010	0.012	0.014	0.012	0.012	0.055~0.119 ^{a)}

統計：ANOVA+Dunnnettの検定、*；p<0.05

a)：測定値の範囲

b)：1988年4月14日~1999年7月9日（3試験、動物数170匹）

肉眼的病理検査；F0(P)世代では、15000ppm群の雄1例で肝の腫大が認められた。F1世代では投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；F0(P)およびF1世代とも、雌雄の生殖器系で投与に関連した変化は認められなかった。

F0(P)およびF1世代とも肝、腎および甲状腺への影響が認められた。

肝細胞肥大がF0(P)およびF1世代の5000および15000ppm群雌雄で認められた。この変化は、F0世代では5000ppm群雌雄と15000ppm群雌で小葉中心性に、15000ppm群の雄で瀰漫性に、F1世代では5000ppm群雌雄で小葉中心性に、15000ppm群雌雄で瀰漫性に観察された。胆管増生が、F1世代の5000および15000ppm群の雄で認められた。

尿細管好塩基性化の発生頻度あるいはその程度の増強が、F0(P)世代では15000ppm群雌雄に、F1世代では5000および15000ppm群雌雄に認められた。この所見はF0(P)世代では15000ppm群の17/30例に、F1世代では5000ppm群の16/30例に、15000ppm群の20/30例に尿細管円柱を伴っていた。

甲状腺で濾胞上皮細胞肥大の発生頻度および程度の増強が、F0(P)およびF1世代の5000および15000ppm群雌雄で認められた。

また、F1世代では下垂体前葉の細胞肥大が15000ppm群の雄に、副腎の皮質脂肪化の頻度増加と程度の増強が15000ppm群雌雄に認められた。

兎動物；概要を表6に示す。

一般状態および死亡率；F1、F2世代のいずれにも、投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重変化；F1世代では、15000ppm群の雌雄で体重増加の抑制が認められ、累積体重増加量（0～21日）は対照群と比較して有意な低下が認められた。F2世代では体重および体重増加量に対照群と投与群で差はなかった。

兎動物の性成熟；結果を表3に示す。雌では、膣開口に対する投与の影響は認められなかった。

雄では、5000ppm群で亀頭包皮分離の平均日齢に統計学的有意差がみられた。

しかし、包皮分離は、対照群においては22日齢に1例が観察されたものの他の動物では25～34日齢に、投与群では24～34日齢に観察されており、対照群を含む各群における観察日齢の範囲はほぼ同等であった〔申請者注〕。

また、F1世代の5000および15000ppm群における繁殖性に関する指標には、F0世代親動物と同様、投与による影響は認められなかった。従って、F1雄5000ppm群の亀頭包皮分離平均日齢にみられた統計学的有意差は、投与の影響ではなく、毒性学的意義はないものと考えられる。

表3. F1兎動物の性成熟

投与量 (ppm)		0	10	100	5000	15000
雄	亀頭包皮分離日齢 ^{ad)}	29	29	29	31*	31
	観察日齢の範囲 (最短～最長)	22～34	24～33	24～33	24～33	25～34
	亀頭包皮分離観察時の体重(g) ^{a)}	99.0	100.2	94.3	103.0	100.8
雌	膣開口日齢 ^{k)}	34	34	34	34	34
	膣開口観察時の体重(g) ^{ai)}	111.4	112.4	109.3	110.4	108.2

統計： a: ANOVA、 ad: ANOVA+Dunnettの検定、 k: Kruskal-Wallisの検定、 * : p<0.05

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

臓器重量；F1世代（生後30日目）では、雌雄とも5000および15000ppm群で肝の実重量と体重比に増加が認められた。また、雄の15000ppm群で脳の実重量に低下がみられたが、変動幅は小さいこと、関連する病理所見も認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

F2世代では、生後22日目および生後30日目ともに、5000および15000ppm群の雌雄で肝の実重量と体重比に増加が認められた。

肉眼的病理検査；F1およびF2世代とも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；F1世代では、5000および15000ppm群の雌雄で肝細胞肥大が認められ、5000ppm群の雌雄および15000ppm群の雌では小葉中心性に、15000ppm群の雄では瀰漫性に観察された。F2世代でも生後22日目および生後30日目ともに5000ppm群の雌雄では小葉中心性の、15000ppm群の雌雄では瀰漫性の肝細胞肥大が認められた。

以上の結果、本剤をラットに2世代にわたり混餌投与した影響として、親動物については、F0(P)世代の5000ppm群および15000ppm群の雌雄で体重増加の抑制、肝および腎の実重量と体重比の増加、肝細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の増加と程度の増強、雄で甲状腺の体重比増加、15000ppm群の雌雄で、腎の尿細管好塩基性変化の増加と程度の増強が認められた。

F1世代では、5000ppm群および15000ppm群の雌雄で肝および腎の実重量および体重比の増加、肝細胞肥大、腎の尿細管好塩基性化の増加と程度の増強、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の増加と程度の増強、5000ppm群および15000ppm群の雄で胆管増生が、15000ppm群の雄で甲状腺の実重量と体重比の増加、下垂体の前葉細胞肥大が、15000ppm群の雌雄で副腎の皮質脂肪化が認められた。

児動物については、F1世代では5000ppm群および15000ppm群の雌雄で肝の実重量と体重比の増加および肝細胞肥大、15000ppm群の雌雄で体重増加の抑制が認められた。F2世代では、5000ppm群および15000ppm群の雌雄で肝の実重量と体重比の増加および肝細胞肥大が認められた。

したがって、親動物および児動物に対する無毒性量は雌雄とも100ppm（雄；F0(P)世代：7.23mg/kg/day、F1世代：8.67mg/kg/day、雌；F0(P)世代：8.35mg/kg/day、F1世代：10.29mg/kg/day）と考えられた。また、最高投与量である15000ppmでも繁殖に影響は認められなかった。

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

表 4. 試験方法および試験項目の要約

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F0(P)	育 成 (10 週)	1 群雌雄各 30 匹	一般状態および死亡の有無を毎日観察 体重および飼料摂取量を毎週測定
	交 配 (2 週)	雌雄 1 対 1 で交配、臍垢中の精子 の有無により交尾を確認	交配状況の観察 交尾率および妊娠率を測定
	妊 娠 (3 週)		体重および飼料摂取量を毎週測定
	出 産	F1	出産児数、生存児数、死産児数、肉眼的 異常、性別および体重を測定。 出産の 7~14 日後に F0 雄動物の臓器重量 測定、肉眼的および病理組織学的検査、 精子の検査
	哺 育 (3 週)	哺育 4 日目に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整	哺育児の観察、生存児数、体重、性別、 親動物(F0 雌)の体重を出産 0、7、14 およ び 21 日後に測定 飼料摂取量を出産 0~7、7~14、14~21 日に測定 選抜されなかった児動物の肉眼的病理検 査
	離 乳	各腹の離乳児から少なくとも雌雄 各 1 匹 (各群雌雄各 30 匹) を無作 為に選抜し、次世代用とする。	選抜されなかった児動物の肉眼的病理検 査 親動物(F0 雌)の臓器重量測定、肉眼的お よび病理組織学的検査
F1	育 成 (10 週)	(F0(P)世代に準じる)	(F0(P)世代に準じる)
	交 配 (2 週)	(F0(P)世代に準じる)	(F0(P)世代に準じる)
	妊 娠 (3 週)	(F0(P)世代に準じる)	(F0(P)世代に準じる)
	出 産	F2	(F0(P)および F1 世代に準じる)
F2	哺 育 (3 週)	(F1 世代に準じる)	(F0(P)および F1 世代に準じる)
	離 乳		児動物の肉眼的病理検査 親動物(F1 雌)の臓器重量測定、肉眼的お よび病理組織学的検査

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

表 5. 親動物の試験結果

世代		F0(P)親動物					F1親動物					
投与量 (ppm)		0	10	100	5000	15000	0	10	100	5000	15000	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
一般症状												
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
体重変化	雄				減少傾向	減少傾向						
	雌				減少傾向	減少傾向						
飼料摂取量	雄											
	雌											
交配日数 ^{k)}		4.1	4.0	4.4	4.6	3.5	4.2	3.0	3.9	3.8	3.4	
妊娠動物数 ^{cf)}		29	27	24	29	30	29	27	29	28	30	
全胚吸収動物数		0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
生存胎児出産動物数 ^{cf)}		29	27	24	29	30	29	26	29	28	29	
交尾率 (%) ^{cf)}	雄	100.0	93.3	86.7	96.7	100.0	100.0	93.3	96.7	96.7	100.0	
	雌	100.0	93.3	86.7	96.7	100.0	100.0	93.3	96.7	96.7	100.0	
受胎率 (%) ^{cf)}		96.7	96.4	92.3	100.0	100.0	96.7	96.4	100.0	96.6	100.0	
受精率 (%) ^{cf)}		96.7	96.4	92.3	100.0	100.0	96.7	96.4	100.0	96.6	100.0	
妊娠率 (%) ^{cf)}		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
出産率 (%) ^{cf)}		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
妊娠期間 (日) ^{k)}		22.2	22.1	22.2	22.1	22.1	22.1	22.0	22.1	22.0	22.1	
精子検査												
発情周期 (日) ^{k)}		4.1	4.1	4.1	4.0	4.0	4.1	4.1	4.1	4.3	4.0	
屠殺時体重												
臓器重量	雄	心 体重比 ^{ad)}					↑ 105				↑↑ 107	
		肝 重量 ^{ad)}				↑↑ 131	↑↑ 147			↑↑ 137	↑↑ 148	
		肝 体重比 ^{kd/ad)}				↑↑ 132	↑↑ 151			↑↑ 136	↑↑ 152	
		腎 重量 ^{ad)}				↑ 108	↑↑ 113			↑↑ 112	↑↑ 113	
		腎 体重比 ^{ad)}				↑↑ 109	↑↑ 115			↑↑ 111	↑↑ 116	
		副腎 体重比 ^{ad)}										↑↑ 115
	雌	甲状腺 重量 ^{kd)}							↑ 133			↑ 130
		甲状腺 体重比 ^{kd)}				↑ 125	↑↑ 137					↑ 134
		肝 重量 ^{ad)}				↑↑ 113	↑↑ 117				↑↑ 112	↑↑ 119
		肝 体重比 ^{kd)}				↑↑ 115	↑↑ 120				↑↑ 114	↑↑ 121
		腎 重量 ^{kd/ad)}				↑ 108	↑↑ 109					↑↑ 112
		腎 体重比 ^{kd)}				↑↑ 109	↑↑ 111				↑↑ 109	↑↑ 114
副腎 重量 ^{ad)}				↑ 110								
肉眼的病理検査						肝腫大 ^{b)}						
病理組織学的検査	肝/肝細胞肥大	雄	0	0	0	19**	30**	0	0	0	30**	30**
		雌	0	0	0	18**	30**	0	0	0	23**	29**
	肝/胆管増生	雄	0	0	0	3	2	0	0	1	8*	7*
		雌	3	0	0	1	1	1	0	1	1	0
	腎/尿細管好塩基性化	雄	4	8	5	10	18**	11	9	14	20*	23*
		雌	8	1	0	0	14	10	17	18	20*	27**
	腎/尿細管円柱出現	雄	1	1	5	7	17**	4	2	5	16*	20**
		雌	5	0	0	0	4	2	1	4	5	5
	下垂体/前葉細胞肥大	雄	0	0	0	0	1	1	0	0	0	9
		雌										
	甲状腺/濾胞上皮細胞肥大	雄	20	17	21	26	25	26	25	20	27	28
		雌	15	15	14	20	28	18	18	18	25	25
副腎/皮質脂肪化	雄	5	11	6	10	11	8	12	7	10	21**	
	雌	7	6	7	8	10	7	10	8	9	21**	

a) : 対照群に対する変動率を示す、b) : 1例のみ

k) : Kruskal-Wallis の検定、 ad) : ANOVA+Dunnnett の検定、 kd) : Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 cf) : χ^2 +Fisher の検定、

kd/ad) : F0 は Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 F1 は ANOVA+Dunnnett の検定、 ↑ ↓ : p<0.05、 ↑↑ ↓↓ : p<0.01

Fisher's exact test; *p<0.01、 **p<0.001

空欄は異常のないことを示す

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

表 6. 児動物の試験結果(1)

世 代		F1 児動物					F2 児動物					
投与量 (ppm)		0	10	100	5000	15000	0	10	100	5000	15000	
腹数 ^{cf)}		29	27	24	29	30	29	26	29	28	29	
一般状態												
出産児数/腹 ^{a)}		12.4	12.1	12.5	12.2	12.1	11.3	11.8	11.6	11.3	11.8	
死産児数/群 ^{cf)}		1	6	3	2	4	1	0	2	1	7	
出産時生存率 (%)		99.7	98.2	99.0	99.4	98.9	99.7	100.0	99.4	99.7	98.0	
4日生存率 (%) ^{cf)}		98.9	97.2	98.7	99.2	98.6	98.8	99.4	99.4	99.4	100.0	
離乳率 (%) ^{cf)}		100.0	100.0	99.5	100.0	99.6	100.0	100.0	99.6	100.0	100.0	
性 比	出生時 (雄%)	45.4	47.8	47.0	52.4	50.4	46.3	51.0	48.6	44.0	45.2	
	21日 (雄%)	50.4	50.2	48.9	49.1	49.1	50.9	51.0	49.1	46.8	48.9	
	出生時 (雌%)	54.6	52.2	53.0	47.6	49.6	53.7	49.0	51.4	56.0	54.8	
	21日 (雌%)	49.6	49.8	51.1	50.9	50.9	49.1	49.0	50.9	53.2	51.1	
体 重 (g)	雄	0日目 ^{a)}	5.8	5.9	6.0	5.8	5.8	5.8	6.0	5.9	5.8	5.9
		4日間引き前 ^{a)}	9.9	10.2	10.1	9.9	9.6	10.3	10.6	10.4	10.1	10.1
		7日目 ^{a)}	16.2	16.1	16.4	16.1	15.4	16.3	16.9	16.5	16.1	15.7
		14日目 ^{a/ad)}	32.1	32.0	32.9	31.9	30.4	32.1	33.5	32.7	31.8	30.8
		21日目 ^{ad)}	53.2	53.5	54.3	52.6	50.1↓	52.2	54.1	53.2	51.5	50.1
	雌	0日目 ^{a)}	5.6	5.5	5.7	5.6	5.6	5.6	5.6	5.7	5.5	5.6
		4日間引き前 ^{a)}	9.6	9.7	9.7	9.8	9.3	10.0	10.2	10.3	9.8	9.8
		7日目 ^{a)}	15.8	15.5	15.9	15.8	15.0	16.0	16.4	16.0	15.6	15.3
		14日目 ^{a/ad)}	31.6	31.2	31.8	31.3	30.0	31.6	32.7	31.9	30.9	29.9
		21日目 ^{k/ad)}	51.9	51.6	51.7	51.4	49.2	51.3	52.4	51.2	49.7	48.7
体 重 増 加 量 (g)	雄	0~4日 ^{a)}	4.1	4.3	4.1	4.1	3.8	4.5	4.7	4.5	4.3	4.2
		4~7日 ^{k/ad)}	6.3	5.9	6.2	6.2	5.7↓	5.9	6.3	6.0	5.9	5.6
		7~14日 ^{a/ad)}	16.0	15.9	16.5	15.7	15.1	15.8	16.6	16.2	15.7	15.1
		14~21日 ^{ad/a)}	21.1	21.4	21.4	20.7	19.7	20.1	20.7	20.6	19.8	19.3
		0~21日 ^{ad)}	47.4	47.6	48.3	46.8	44.3↓	46.4	48.2	47.3	45.7	44.2
	雌	0~4日 ^{a)}	4.1	4.3	4.1	4.2	3.7	4.5	4.6	4.6	4.4	4.2
		4~7日 ^{a)}	6.1	5.7	6.1	6.0	5.6	5.8	6.1	5.7	5.7	5.5
		7~14日 ^{a/ad)}	15.8	15.7	15.9	15.5	14.9	15.6	16.3	15.9	15.4	14.6
		14~21日 ^{a)}	20.3	20.4	20.0	20.1	19.3	19.7	19.7	19.3	18.7	18.8
		0~21日 ^{kd/ad)}	46.3	46.1	46.1	45.8	43.7↓	45.7	46.8	45.5	44.2	43.2

a): ANOVA の検定、k): Kruskal-Wallis の検定、ad): ANOVA+Dunnnett の検定、kd): Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、cf): χ^2 +Fisher の検定
a/ad): F1 は ANOVA の検定、F2 は ANOVA+Dunnnett の検定
k/ad): F1 は Kruskal-Wallis の検定、F2 は ANOVA+Dunnnett の検定
kd/a): F1 は Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、F2 は ANOVA の検定
ad/a): F1 は ANOVA+Dunnnett の検定、F2 は ANOVA の検定
↓: p<0.05
空欄は異常のないことを示す。

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

表 6. 児動物の試験結果(2)

世 代		F1 児動物					F2 児動物					
投与量 (ppm)		0	10	100	5000	15000	0	10	100	5000	15000	
腹数		29	27	24	29	30	29	26	29	28	29	
生後 22 日目												
屠殺時体重		雄	—	—	—	—						
		雌	—	—	—	—						
臓器重量	雄	肝 重量 ^{ad)}	—	—	—	—				^↑ 114	↑↑ 119	
		肝 体重比 ^{ad)}	—	—	—	—				^↑ 110	↑↑ 123	
	雌	肝 重量 ^{ad)}	—	—	—	—				^↑ 112	↑↑ 133	
		肝 体重比 ^{ad)}	—	—	—	—				↑↑ 114	↑↑ 122	
生後 30 日目												
屠殺時体重		雄										
		雌										
臓器重量	雄	肝 重量 ^{kd)}				↑↑ 117	↑↑ 126			↑↑ 115	↑↑ 130	
		肝 体重比 ^{ad)}				↑↑ 121	↑↑ 130			↑↑ 120	^↑ 133	
	雌	肝 重量 ^{ad/kd)}				↑↑ 111	↑↑ 122			↑↑ 115	^↑ 127	
		肝 体重比 ^{ad)}				↑↑ 114	↑↑ 111			↑↑ 117	↑↑ 130	
肉眼的病理検査		生後22日	—	—	—	—	—					
		生後30日										
病理組織学的検査												
生後 22 日	肝/肝細胞肥大	雄 (検査動物数)	—	—	—	—	—	0 (29)	0 (26)	0 (28)	14** (28)	28** (29)
		雌 (検査動物数)	—	—	—	—	—	0 (28)	0 (26)	0 (29)	17** (28)	29** (29)
	肝/肝細胞肥大	雄 (検査動物数)	0 (29)	0 (27)	0 (23)	25** (27)	28** (28)	0 (29)	0 (26)	0 (29)	21** (28)	29** (29)
		雌 (検査動物数)	0 (29)	0 (26)	0 (23)	14** (29)	28** (30)	0 (29)	0 (26)	0 (28)	19** (28)	29** (29)

a) : 対照群に対する変動率を示す

k) : Kruskal-Wallis の検定、 ad) : ANOVA+Dunnnett の検定、 kd) : Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 cf) : χ^2 +Fisher の検定、 ad/kd) : F1 は ANOVA+Dunnnett の検定、 F2 は Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定

↑↑ : p<0.01

Fisher's exact test; **p<0.001

空欄は異常のないことを示す

— : 実施せず

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

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-31)

試験機関：ハルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1999 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley 妊娠ラット (Tif:RAIf)、試験開始時 8 週齢以上、1 群 24 匹

試験期間：1997 年 4 月 4 日～1997 年 10 月 30 日

投与期間 10 日間 (妊娠 6 日～15 日)

投与方法：雌動物を生殖能の確認されている同系の雄動物と 3 対 1 で一夜同居させて交配し、翌日膣栓または膣垢を検査した。膣栓あるいは膣垢中に精子の認められた日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、10、100 および 1000mg/kg の用量で、妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した (投与液量：10mL/kg)。

(投与量の設定根拠)

試験項目：

親動物；一般状態、生死および流産について毎日観察し、体重を毎日測定した。飼料摂取量は妊娠 6、11、16 および 21 日に測定した。妊娠 21 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、妊娠子宮重量、着床数、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎児；体重を測定し、性を判定した。全胎児について外表検査を実施し、半分の胎児について内臓検査を、残りの半分の胎児について骨格検査を実施し、奇形、異常および変異を調べた。

結果：概要を表に示す。

親動物；各投与群のいずれの項目においても投与による影響は認められず、死亡例もなかった。対照群ならびに投与群で会陰部に血液様分泌物が、交尾後 14 日目に認められたものの、10ppm 群の全胚吸収がみられた 1 例を除く全動物で、正常な妊娠および健康な同腹児が認められた。体重、体重増加量および飼料摂取量に投与による変化はみられなかった。

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

また、着床前損失数、着床数、着床後損失数および生存胎児数、ならびに妊娠子宮重量に差はみられず、死亡胎児もみられなかった。1000mg/kg 群でカーカス重量および正味重量変化に軽度増加がみられたが、投与に関連した変化とは考えられなかった。

胎児動物 ; いずれの検査項目にも、投与による影響は認められなかった。

雄の胎児体重の軽度増加が 1000mg/kg 群で認められたが、雌雄の平均胎児体重には差が認められなかった。この変化は投与に関連したものとは考えられなかった。

内臓検査において、1000mg/kg 群の胸腺頸部残留の胎児例数に統計学的有意差がみられた。胸腺頸部残留の 1000mg/kg 群の腹における発生頻度は、30.0%で対照群との間に有意差はなく、背景データ (0~30.4%) の範囲内であった。また、腹あたりの胸腺頸部残留胎児の平均発生率も対照群との間で有意な差はみられなかった。

[申請者注]

骨格検査において、1000mg/kg 群の胎児例数で頸椎体二分に統計学的有意差がみられたが、同腹児例数では有意差がなく、またこれに対応する骨化の減少または胎児体重の低下が認められなかったこと、背景データの範囲内であった (胎児における発現頻度 16.7%、同腹児における発現頻度 60%、背景データはそれぞれ 0~16.9%および 0~68.2%) ことから、投与に関係した変化ではないと考えられた (Fritz & Hess, 1970; Palmer, 1977)。

表 胸腺頸部残留の発生頻度

投与量(ppm)	0	10	100	1000
胎児発生頻度 ^f (%)	1/159 (0.6)	6/147 (4.1)	2/143 (1.4)	9*/127 (7.1)
腹発生頻度 ^f (%)	1/23 (4.3)	3/21 (14.3)	2/22 (9.1)	6/20 (30.0)
腹あたりの胎児平均発生率 ^k	0.62	4.37	1.33	6.43

f: χ^2 検定+Fisher の検定 (Bonferroni) 、* p<0.05

k: Kruskal-Wallis+Dunn の検定

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した場合の親動物および胎児における無毒性量は 1000mg/kg/day 以上であると判断された。

また、最高投与量である 1000mg/kg 群でも胎児に対して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：

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1000	
1群当たりの動物数		24	24	24	24	
親	死亡数	0	0	0	0	
	一般状態	創傷	0	0	0	1
		痂皮	0	0	1	1
		会陰部血液様分泌物	1	3	2	4
		色素涙	0	0	1	0
	体重および体重増加量					
	飼料摂取量					
	妊娠数 (%)	23/24 (95.8)	22/24 (91.7)	22/24 (91.7)	20/24 (83.3)	
	流産数	0	0	0	0	
	全胚吸収母動物数 ^f	0	1	0	0	
生存胎児を持つ母動物数 ^f	23	21	22	20		
動物	着床所見に用いた母動物数		23	22	22	20
	着床所見 (/腹)	黄体数 ^d	16.0	16.2	15.6	16.0
		着床数 ^d	15.1	15.8	14.6	14.8
		着床前損失(%) ^k	5.1	2.3	6.6	8.5
		着床後損失(%) ^k	4.8	11.6	8.2	9.8
		早期吸収胚数 ^k	4.5	11.3	8.2	9.8
		後期吸収胚数 ^k	0.3	0.3	0.0	0.0
		生存胎仔数 ^k	14.4	14.0	13.6	13.3
		死亡胎仔数 ^k	0.0	0.0	0.0	0.0
	妊娠子宮重量(g) ^d	107.7	111.5	102.8	104.2	
	カーカス重量(g) ^d	260.0	264.8	262.9	273.0 ↑	
	カーカス重量変化(g) ^d	37.8	41.6	39.7	47.8 ↑	
	性比 (雄%) ^f		45.2	51.1	52.2	52.8
	体重 (g)	雄 ^d	5.7	5.7	5.7	5.9 ↑ ↑
		雌 ^d	5.3	5.4	5.4	5.5
	外表検査 ^f	奇形胎児発生数 (%)	0/332(0)	1/307 (0.3)	0/299 (0)	0/265 (0)
		腹発生数 (%)	0/23(0)	1/21 (4.8)	0/22 (0)	0/20 (0)
全身性浮腫		0	1	0	0	
動物内臓検査 ^f	奇形胎児発生数 (%)	0/159 (0)	0/147 (0)	0/143 (0)	0/127 (0)	
	腹発生数 (%)	0/23 (0)	0/21 (0)	0/22 (0)	0/20 (0)	
	異常胎児発生数 (%)	4/159 (2.5)	2/147 (1.4)	2/143 (1.4)	2/127 (1.6)	
	腹発生数 (%)	4/23 (17.4)	2/21 (9.5)	2/22 (9.1)	2/20 (10.0)	
	腹腔血様液	0	1	0	1	
	腎盂拡張	3	1	1	1	
	尿管拡張	1	0	1	0	
	変異胎児発生数 (%)	6/159 (3.8)	9/147 (6.1)	6/143 (4.2)	13/127 (10.2)	
	腹発生数 (%)	4/23 (17.4)	5/21 (23.8)	5/22 (22.7)	8/20 (40.0)	
	胸腺頸部残留	1	6	2	9*	
肝副葉	5	3	4	4		

空欄：異常なし

f: カイニ乗検定 + Fisher の検定 (Bonferroni); *,p<0.05

d: ANOVA + Dunnett の検定; ↑ ↓:p<0.05、↑ ↑ ↓ ↓:p<0.01

k: Kruskal-Wallis + Dunn の検定

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

		投与量 (mg/kg/day)	0	10	100	1000	
胎	骨	奇形胎児発生数 (%)	0/173 (0)	0/160 (0)	0/156 (0)	0/138 (0)	
		腹発生数 (%)	0/23 (0)	0/21 (0)	0/22 (0)	0/20 (0)	
		異常胎児発生数 (%)	22/173 (12.7)	20/160 (12.5)	13/156 (8.3)	18/138 (13.0)	
		腹発生数 (%)	17/23 (73.9)	10/21 (47.6)	9/22 (40.9)	10/20 (50.0)	
	第1 胸骨非対称	0	1	1	0		
	第1、2 胸骨癒合	2	0	0	2		
	第2 胸骨非対称	1	0	0	0		
	第3 胸骨二分	1	0	0	0		
	第3 胸骨非対称	1	0	0	0		
	第4 胸骨非対称	2	4	1	0		
	第4、5 胸骨癒合	1	0	0	0		
	第5 胸骨非対称	7	9	6	6		
	第6 胸骨非対称	6	3	5	7		
	後頭骨不規則化骨	3	2	2	3		
頭蓋骨大泉門	2	3	1	1			
頸椎体位置異常	2	0	0	0			
胸椎体二分	0	2	0	0			
児	格	変異胎児発生数 (%)	173/173 (100)	160/160 (100)	156/156 (100)	138/138 (100)	
		腹発生数 (%)	23/23 (100)	21/21 (100)	22/22 (100)	20/20 (100)	
	動	査	第1 胸骨低形成	5	2	0	1
			第2 胸骨骨化遅延	0	0	0	1
			第5 胸骨骨化遅延	1	0	0	1
			第6 胸骨骨化遅延	0	1	0	0
			恥骨位置異常	4	7	4	1
			後肢踵骨未骨化	158	151	144	130
			後肢踵骨骨化遅延	3	4	7	5
			第一中足骨骨化遅延	3	4	5	2
			第一中足骨未骨化	12	5	10	1*
			頸椎体未骨化	170	156	152	134
			頸椎体二分	12	16	16	23*
			頸椎体骨化遅延	66	60	50	41
物	査	歪鈴型頸椎体	2	6	4	1	
		歪鈴型胸椎体	1	4	4	2	
		胸椎体骨化遅延	1	1	0	0	
		歪鈴型腰椎体	0	1	0	0	
		第13 肋骨短縮	28	18	16	10	
		第13 肋骨未骨化	1	0	1	2	
		前肢第1 指末節骨骨化遅延	2	0	0	0	
		前肢第2 指基節骨未骨化	4	1	0	1	
		前肢第2 指基節骨骨化遅延	5	2	2	0	
		前肢第4 指基節骨未骨化	0	1	0	0	
		前肢第4 指基節骨骨化遅延	1	0	0	0	
		前肢第5 指基節骨未骨化	8	1	4	2	
		前肢第5 指基節骨骨化遅延	7	5	4	2	
		前肢第5 指末節骨未骨化	2	1	0	2	
前肢第5 指末節骨骨化遅延	0	2	1	0			

f: カイ二乗 検定+ Fisher の検定 (Bonferroni); * 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。

		投与量 (mg/kg/day)	0	10	100	1000		
胎 児 動 物 検 査	骨 格	後肢第1指末節骨骨化遅延	5	3	4	1		
		後肢第2指基節骨未骨化	34	26	30	16		
		後肢第2指末節骨骨化遅延	5	3	3	1		
	検 査	骨 格	後肢第2指末節骨未骨化	1	1	0	0	
			後肢第2指基節骨骨化遅延	22	19	21	11	
			後肢第3指基節骨未骨化	30	22	24	8**	
		動 物	骨 格	後肢第3指末節骨骨化遅延	5	3	3	1
				後肢第3指基節骨骨化遅延	12	9	20	6
				後肢第4指基節骨未骨化	24	20	26	7*
			検 査	後肢第4指末節骨骨化遅延	5	3	3	1
				後肢第4指基節骨骨化遅延	14	11	14	8
				後肢第5指基節骨未骨化	73	60	62	35**
	動 物	検 査	後肢第5指末節骨骨化遅延	5	3	3	1	
			後肢第5指末節骨未骨化	1	0	0	0	
			後肢第5指基節骨骨化遅延	32	29	27	21	

f: カイ二乗 検定 + Fisher の検定 (Bonferroni); * 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。

3) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-32)

試験機関：ハルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Russian種 (Chbb:HM) 妊娠ウサギ、3か月齢以上、1群20匹

試験期間：1998年5月11日～1998年11月18日

投与期間13日間 (妊娠7日～19日)

投与方法：同系の雄動物から採取した精液を用いて、人工授精を行った。人工授精をした日を妊娠0日とした。検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、10、100および1000mg/kgの用量で、妊娠7日目から19日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した (投与液量：4mL/kg)。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目：

親動物；一般状態および生死について毎日観察し、体重を毎日測定した。飼料摂取量は妊娠4、7、12、16、20、24および29日に測定した。妊娠29日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎仔；体重を測定し、性を判定した。外表、内臓および骨格検査を実施し、奇形、異常および変異を調べた。

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： 概要を表に示す。

親 動 物； 各投与群のいずれの項目においても投与による影響は認められず、死亡例もなかった。
10mg/kg 群において流産が 1 例認められたが、高用量群では流産が認められなかったことから、10mg/kg 群における流産の発生は偶発的であり、投与による影響とは考えられなかった。

胎 仔 動 物； いずれの検査項目にも、投与による影響は認められなかった。
骨格検査において、100mg/kg 群の尾椎体骨化遅延に統計学的有意差がみられたが、用量相関性はみられず、かつ高用量の群でも尾椎体骨化遅延に有意差がみられなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与した場合の親動物および胎児における無毒性量は 1000mg/kg/day 以上であると判断された。

また、最高投与量である 1000mg/kg 群でも胎児に対して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；

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1000		
1群当たりの動物数		20	20	20	20		
親	死亡数	0	0	0	0		
	一般状態						
	体重および体重増加量						
	飼料摂取量						
	妊娠数 (%)	19/20 (95)	20/20 (100)	20/20 (100)	18/20 (90)		
	流産数	0	1	0	0		
	全胚吸収母動物数 ^f	0	1	0	0		
	生存胎児を持つ母動物数 ^f	19	19	20	18		
	着床所見に用いた母動物数	19	20	20	18		
	動物 着床所見 (/腹)	黄体数 ^d	7.9	7.8	7.7	7.4	
着床数 ^d		6.8	6.9	6.7	6.3		
着床前損失(%) ^k		13.7	12.3	12.9	16.4		
着床後損失(%) ^k		11.5	7.9	4.1	2.7		
早期吸収胚数 ^k		0.5	0.2	0.2	0.1		
後期吸収胚数 ^k		0.1	0.0	0.1	0.1		
生存胎仔数 ^k		6.2	6.3	6.4	6.1		
死亡胎仔数 ^k		0.1	0.0	0.0	0.0		
妊娠子宮重量(g) ^d		326	353	335	327		
カーカス重量(g) ^d		2410	2410	2416	2414		
カーカス重量変化(g) ^d		-104	-82	-89	-87		
胎児		性比(雄%) ^f	38.1	52.8	48.4	52.7	
		体重(g)	雄 ^d	36.9	39.4	38.8	38.5
			雌 ^d	38.0	38.3	37.8	38.6
	外表検査	奇形胎児発生数 (%)	0/118 (0)	0/127 (0)	0/128 (0)	0/110 (0)	
		腹発生数 (%)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/20 (0)	0/18 (0)	
		異常胎児発生数 (%)	0/118 (0)	0/127 (0)	0/128 (0)	1/110 (0.9)	
		腹発生数 (%)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/20 (0)	1/18 (5.6)	
		前肢の屈曲	0	0	0	1	
		変異胎児発生数 (%)	0/118 (0)	0/127 (0)	0/128 (0)	0/110 (0)	
	動物 内臓検査	奇形胎児発生数 (%)	2/118 (1.7)	0/127 (0)	0/128 (0)	0/110 (0)	
腹発生数 (%)		2/19 (10.5)	0/19 (0)	0/20 (0)	0/18 (0)		
腎無形成		1	0	0	0		
尿管無形成		1	0	0	0		
異常胎児発生数 (%)		1/118 (0.8)	5/127 (3.9)	0/128 (0)	0/110 (0)		
腹発生数 (%)		1/19 (5.3)	4/19 (21.1)	0/20 (0)	0/18 (0)		
小型胆嚢		1	4	0	0		
腎異所性		0	1	0	0		
変異胎児発生数 (%)		0/118 (0)	1/127 (7.9)	0/128 (0)	0/110 (0)		
腹発生数 (%)		0/19 (0)	1/19 (5.3)	0/20 (0)	0/18 (0)		
大脳出血	0	1	0	0			

空欄：異常なし f：カイ二乗検定+Fisherの検定(Bonferroni) d：ANOVA+Dunnnettの検定
k：Kruskal-Wallis+Dunnの検定

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

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1,000
f 骨 格 検 査	奇形胎児発生数 (%)	0/118 (0)	1/127 (0.8)	0/128 (0)	0/110 (0)
	腹発生数 (%)	0/19 (0)	1/19 (5.3)	0/20 (0)	0/18 (0)
	数異常:頸椎(6)、胸椎(11)、 肋骨(11 対)	0	1	0	0
	異常胎児発生数 (%)	16/118 (13.6)	17/127 (13.4)	13/128 (10.2)	10/110 (9.1)
	腹発生数 (%)	10/19 (52.6)	11/19 (57.9)	9/20 (45.0)	8/18 (44.4)
	第2 胸骨非対称	1	2	1	0
	第3、4 胸骨癒合	0	0	0	1
	第3 胸骨非対称	1	1	0	0
	第4 胸骨非対称	0	1	1	1
	第4、5 胸骨癒合	0	0	1	0
	第一中手骨骨化遅延	0	0	1	0
	頸椎体癒合	0	1	0	0
	尾椎体過剰	8	11	2	3
	尾椎体配置異常	5	4	5	5
	尾椎椎体癒合	2	1	1	3
	過剰肋骨	2	0	0	0
	頸肋	0	0	1	0
	肋骨基部癒合	0	1	0	0
	変異胎児発生数 (%)	106/118 (89.8)	115/127 (90.6)	114/128 (89.1)	96/110 (87.3)
	腹発生数 (%)	19/19 (100)	19/19 (100)	20/20 (100)	18/18 (100)
	第1 胸骨骨化遅延	0	1	2	1
	第1 胸骨骨化部位過剰	0	1	0	0
	第2、3 胸骨部分癒合	1	1	0	1
	第3、4 胸骨部分癒合	2	4	2	2
	第4、5 胸骨部分癒合	0	1	4	1
	第5 胸骨未骨化	27	40	30	22
	第5 胸骨骨化遅延	59	62	58	58
	第5 胸骨骨化部位過剰	0	1	0	0
	第6 胸骨骨化遅延	1	0	0	0
頭蓋骨縫合骨	7	3	3	1	
頭頂骨小穴	1	1	2	0	
頭頂骨溝穴	4	6	1	0	
舌骨骨化遅延	4	1	3	3	
全頭頂完全分離	1	1	1	0	
恥骨骨化遅延	0	0	1	0	
距骨骨化遅延	1	0	1	0	
距骨未骨化	0	0	1	0	
頸椎体骨化遅延	0	1	0	0	
胸椎体骨化遅延	0	2	2	0	
尾椎体未骨化	49	52	61	36	
尾椎体骨化遅延	25	38	51**	36	
第13 肋骨骨化部位	2	1	0	0	
肋骨分離	0	1	0	0	
前肢第5 指中節骨骨化遅延	3	2	5	3	
後肢第5 指中節骨骨化遅延	0	0	1	0	

f: カイ二乗検定+Fisher の検定(Bonferroni) 、 ** 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。

(9) 変異原性

1) 遺伝子突然変異

① 細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T-33)

試験機関：バルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1998 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝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 37°C 48 時間培養後、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はアセトンに溶解した。

第1回目 (S-9mix 存在下、非存在下とも) と第2回目の S-9mix 非存在下での試験はプレート法で、第2回目の S-9mix 存在下での試験はプレインキュベーション法で実施した。試験は3連制で行った。

<用量設定根拠>

試験結果：結果を表1および表2に示した。

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

一方、陽性対照ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

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

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

表 1-1. 本試験 (1回目:プレート法) : S-9 mix 非存在下

S-9 mix	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)												
		塩基置換型								フレームシフト型				
		WP2 uvrA		TA100		TA1535		TA102		TA98		TA1537		
S-9 mix (-)	溶媒対照	25	17	112	171	19	17	280	321	34	32	10	8	
		18	(20)	147	(143)	20	(19)	297	(299)	31	(32)	13	(10)	
	312.5	19	20	128	145	20	17	291	301	23	20	10	9	
		25	(21)	132	(135)	15	(17)	260	(284)	19	(21)	7	(9)	
	625	23	14	128	147	14	16	266	273	30	21	16	6	
		25	(21)	120	(132)	21	(17)	268	(269)	29	(27)	13	(12)	
	1250	19	22	123	105	13	20	268	293	22	18	11	15	
		22	(21)	137	(122)	11	(15)	265	(275)	21	(20)	8	(11)	
	2500	17	19	133	120	14	12	288	281	31	19	12	11	
		16	(17)	135	(129)	13	(13)	290	(286)	21	(24)	12	(12)	
	5000	23	15	124	115	8	16	248	236	28	18	11	8	
		18	(19)	124	(121)	18	(14)	241	(242)	13	(20)	8	(9)	
陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	4-NQO		NaN_3		NaN_3		Mito-C		2-NF		9-AA		
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	2.0		2.0		2.0		0.5		5.0		80.0		
	コロニー数 /プレート	482	438	1134	1157	763	806	998	1062	516	511	1170	1274	
			463	(461)	1168	(1153)	737	(769)	1027	(1029)	508	(512)	1286	(1243)

() 内の数値は平均値

Mito-C : マイトマイシン-C

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

NaN_3 : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

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

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

S-9 mix	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
		塩基置換型						フレームシフト型					
		WP2 uvrA		TA100		TA1535		TA102		TA98		TA1537	
S-9 mix (+)	溶媒対照	40	38	137	139	13	17	248	249	39	40	15	11
		24	(34)	146	(141)	17	(16)	256	(251)	37	(39)	16	(14)
	1.22	-	-	-	-	-	-	229	249	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	236	(238)	-	-	-	-
	2.44	-	-	-	-	-	-	258	249	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	237	(248)	-	-	-	-
	4.88	-	-	-	-	-	-	232	223	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	268	(241)	-	-	-	-
	9.76	-	-	-	-	-	-	204	241	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	242	(229)	-	-	-	-
	19.53	-	-	-	-	-	-	192	130	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	111	(144) ^{a)}	-	-	-	-	
312.5	26	33	120	114	12	11	-	-	32	30	10	8	
	30	(30)	108	(114)	12	(12)	-	-	42	(35)	9	(9)	
625	29	38	117	98	12	13	-	-	41	37	12	6	
	24	(30)	135	(117)	13	(13)	-	-	39	(39)	10	(9)	
1250	25	25	104	110	11	19	-	-	39	40	8	9	
	32	(27)	88	(101)	14	(15)	-	-	41	(40)	13	(10)	
2500	25	24	129	113	14	11	-	-	33	39	8	10	
	26	(25)	112	(118)	12	(12)	-	-	41	(38)	5	(8)	
5000	26	15	110	105	11	7	-	-	29	36	8	11	
	12	(18)	109	(108)	9	(9)	-	-	28	(31)	9	(9)	
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2AA		2AA		CPA		2AA		2AA		2AA	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	20.0		1.5		200.0		4.0		1.5		1.5	
	コロニー数 /プレート	1188	1113	1737	1867	265	264	701	834	1154	1381	201	189
	965	(1089)	1277	(1627)	267	(265)	751	(762)	892	(1142)	267	(219)	

() 内の数値は平均値

- は実施せず

2AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

^{a)} : 生育阻害が認められた

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。

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

S-9 mix	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)												
		塩基置換型								フレームシフト型				
		WP2 uvrA		TA100		TA1535		TA102		TA98		TA1537		
S-9 mix (-)	溶媒対照	28	16	122	152	15	17	244	225	21	25	7	13	
		24	(23)	127	(134)	15	(16)	247	(239)	21	(22)	7	(9)	
	312.5	20	14	105	137	11	10	234	233	21	27	12	3	
		19	(17)	114	(119)	7	(9)	242	(236)	15	(21)	4	(6)	
	625	14	20	124	147	15	12	237	236	18	28	9	4	
		18	(17)	129	(133)	12	(13)	219	(231)	15	(20)	9	(7)	
	1250	15	12	105	116	10	12	249	230	20	20	9	7	
		14	(14)	117	(113)	12	(11)	225	(235)	17	(19)	10	(9)	
	2500	14	21	129	137	16	14	210	232	19	13	12	7	
		8	(14)	122	(129)	6	(12)	217	(220)	17	(16)	10	(10)	
	5000	21	17	120	116	13	14	219	187	20	24	11	8	
		15	(18)	132	(123)	18	(15)	186	(197)	19	(21)	8	(9)	
	陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	4-NQO		NaN_3		NaN_3		Mito-C		2-NF		9-AA	
		濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	2.0		2.0		2.0		0.5		5.0		80.0	
コロニー数 /プレート		341	379	1136	1089	747	817	941	960	435	341	1308	1335	
		332	(351)	1082	(1102)	957	(840)	1068	(990)	389	(388)	1465	(1369)	

() 内の数値は平均値

Mito-C : マイトマイシン-C

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

NaN_3 : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン

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

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

S-9 mix	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
		塩基置換型						フレームシフト型					
		WP2 uvrA		TA100		TA1535		TA102		TA98		TA1537	
S-9 mix (+)	溶媒対照	25	18	110	102	14	18	271	267	37	32	12	10
		16	(20)	124	(112)	12	(15)	266	(268)	43	(37)	12	(11)
	1.22	-	-	-	-	-	-	249	260	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	209	(239)	-	-	-	-
	2.44	-	-	-	-	-	-	212	237	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	228	(226)	-	-	-	-
	4.88	-	-	-	-	-	-	186	221	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	181	(196)	-	-	-	-
	9.76	-	-	-	-	-	-	88	74	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	134	(99) ^{a)}	-	-	-	-
	19.53	-	-	-	-	-	-	90	137	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	69	(99) ^{a)}	-	-	-	-	
312.5	22	18	113	93	8	13	-	-	44	32	4	11	
	19	(20)	86	(97)	20	(14)	-	-	29	(35)	7	(7)	
625	23	22	100	111	13	15	-	-	25	42	10	3	
	23	(23)	98	(103)	8	(12)	-	-	29	(32)	5	(6)	
1250	28	28	103	93	10	19	-	-	28	27	5	10	
	7	(21)	99	(98)	11	(13)	-	-	25	(27)	5	(7)	
2500	26	27	87	97	13	9	-	-	23	23	11	10	
	23	(25)	77	(87)	12	(11)	-	-	27	(24)	8	(10)	
5000	23	25	109	88	16	17	-	-	28	27	4	4	
	16	(21)	88	(95)	15	(16)	-	-	29	(28)	5	(4) ^{a)}	
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2AA		2AA		CPA		2AA		2AA		2AA	
	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	20.0		1.5		200.0		4.0		1.5		1.5	
	コロニー数 /プレート	499	710	1339	1933	429	460	517	473	858	772	136	148
	645	(618)	1373	(1548)	411	(433)	543	(511)	589	(740)	201	(162)	

() 内の数値は平均値

- は実施せず

2AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

^{a)} : 生育阻害が認められた

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。

- ② マウスのリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (資料 No.T-34)
試験機関：バルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)
報告書作成年：1998 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験方法：継代培養したマウスの L5178Y TK⁺リンホーマ細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における 5-トリフルオロチミジン耐性突然変異誘発性を検定した。検体はアセトンに溶解して用いた。

陽性対照として、S-9mix 非存在下ではエチルメタンスホネート (EMS)、S-9 mix 存在下では N-ニトロソジメチルアミン (DMN) 処理群を、溶媒対照としてアセトン処理群を設けた。

検体の処理時間は 4 時間 (37°C) とした。48 時間発現させ希釈した後、5-トリフルオロチミジンを加えて培養し、5-トリフルオロチミジン耐性コロニーを計数した。

<用量設定根拠>

<判断基準>

以下に該当する場合、陽性と判断した。

- ① 1 濃度以上で突然変異コロニーの発現頻度が、溶媒対照に比較して統計学的に高い。
- ② 直線性の検定で、統計学的に有意な用量相関性がある。
- ③ 再現性がある。

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度でも溶媒対照と比較して突然変異コロニーの発現頻度に統計学的に有意で用量相関性のある増加は認められなかった。

一方、陽性対照では突然変異コロニーの顕著な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、マウスのリンホーマ L5178Y 細胞の TK 遺伝子座に対して突然変異誘発性を有さないものと判断される。

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

表 1. 本試験 (1 回目)

S-9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	生存率 ^{a)} (%)	増殖率 ^{b)} (%)	突然変異 発現頻度 ^{c)} ($\times 10^{-6}$)	検定結果
-	溶媒対照 (アセトン)		100.00	100.00	99.27	-
	ピリフタリド	9.38	85.86	79.60	108.53	NS
		18.75	93.59	84.33	104.86	NS
		37.50	94.08	43.43	77.63	NS
		75.00	65.42	59.26	107.68	NS
		150.00	57.88	43.31	115.38	NS
	陽性対照 (EMS)	0.5	60.82	18.80	2203.36	#
+	溶媒対照 (アセトン)	-	100.00	100.00	27.90	-
	ピリフタリド	9.38	100.84	106.11	29.43	NS
		18.75	95.37	99.00	25.77	NS
		37.50	99.20	64.20	46.74	NS
		75.00	80.21	32.42	15.75	NS
		150.00	65.63	27.84	29.06	NS
	陽性対照 (DMN)	2.0	89.16	26.61	1105.32	#

a) : 投与時、対溶媒対照区

b) : 対溶媒対照区

c) : 生育細胞 10^6 個当たりの突然変異コロニー数

NS : 有意差なし

: 有意差あり、有意水準 5%

EMS : エチルメタンスルホネート

DMN : N-ニトロソジメチルアミン

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

表 2. 確認試験 (2 回目)

S-9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	生存率 ^{a)} (%)	増殖率 ^{b)} (%)	突然変異 発現頻度 ^{c)} ($\times 10^{-6}$)	検定結果
-	溶媒対照 (アセトン)	-	100.00	100.00	70.18	-
	ピリフタリド	9.38	94.54	93.34	93.03	NS
		18.75	93.55	91.60	91.34	NS
		37.50	76.62	40.67	94.44	NS
		75.00	85.90	50.36	57.21	NS
		150.00	103.23	86.16	67.02	NS
陽性対照 (EMS)	0.5	56.33	16.09	2750.67	#	
+	溶媒対照 (アセトン)	-	100.00	100.00	131.04	-
	ピリフタリド	9.38	103.98	90.75	119.27	NS
		18.75	76.22	41.22	117.70	NS
		37.50	51.33	56.16	90.44	NS
		75.00	30.08	31.66	176.18	NS
		150.00	25.34	29.92	142.92	NS
陽性対照 (DMN)	2.0	78.66	24.88	825.97	#	

a) : 投与時、対溶媒対照区

b) : 対溶媒対照区

c) : 生育細胞 10^6 個当たりの突然変異コロニー数

NS : 有意差なし

: 有意差あり、有意水準 5%

x EMS : エチルメタンスルホネート

DMN : N-ニトロソジメチルアミン

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

2) 染色体異常

- ① チャイニーズハムスター卵巣培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.T-35)
試験機関: ハルティス グループ プロテクション社 (スイス国)
報告書作成年: 1999 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継代培養した卵巣細胞 (CHO-CCL 61) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) 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。検体はアセトンに溶解した。

[細胞毒性試験] 用量設定のための細胞毒性試験を以下の条件で行った。

[染色体異常試験] 細胞毒性試験の結果、有糸分裂を約 50~80%抑制する濃度を最高濃度とする 3 濃度を選択し、本試験を実施した。確認試験の濃度は、本試験の結果に基づいて設定した。

S-9mix 非存在下

本試験 : 5.85、8.78、13.19、19.75、29.63、44.44、66.67 および 100.00 μ g/mL で
21 時間暴露

確認試験 : 44.44、66.67 および 100.00 μ g/mL で 21 時間暴露
: 2.60、3.90、5.85 および 8.78 μ g/mL で 45 時間暴露

S-9mix 存在下

本試験 : 44.44、66.67 および 100.00 μ g/mL で 3 時間暴露/18 時間回復
確認試験 : 44.44、66.67 および 100.00 μ g/mL で 3 時間暴露/18 時間回復
: 44.44、66.67 および 100.00 μ g/mL で 3 時間暴露/42 時間回復

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。

陽性対照として、S-9mix 非存在下ではマイトマイシン-C、S-9mix 存在下ではシクロホスファミド処理群を、溶媒対照としてアセトン処理群を設けた。

観察は検体処理群および溶媒対照群では 200 個、陽性対照群では 50 個の分裂中期像について行った。以下の基準にしたがい、陽性判定を行った。

- 1) 溶媒対照群と比較して、特異的染色体異常数が 6.0%以上であり、統計学的に有意に増加した場合
- 2) 染色体異常を有する細胞数の増加に、用量相関性がみられた場合

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

S-9mix 存在下での試験では本試験、確認試験ともに染色体異常を有する細胞数の増加は認められなかった。

S-9mix 非存在下では、本試験 (21 時間処理) で 19.75 μ g/mL の濃度で特異的染色体異常の軽度ではあるが統計学的に有意な増加が、確認試験 (21 時間処理) でも 66.67 μ g/mL の濃度で同様の影響が認められた (発現頻度はそれぞれ 5.0%および 5.5%)。しかし、これらの発現頻度に用量相関性は認められず且つ背景データ (範囲 0~7.0%) の範囲内であり、陽性判断の基準 (6%以上) 外であったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、確認試験 (45 時間処理) では、5.85 および 8.78 μ g/mL の濃度で特異的染色体異常を有する分裂中期像数に軽度な増加が認められた。しかし、5.85 μ g/mL で認められた構造的染色体異常を有する分裂中期像の軽度な増加 (5.5%) は、陽性反応の判定基準 (6%以上) に適合していなかった。さらに、8.78 μ g/mL では細胞分裂の過程で毒性が認められたために評価に適切な分裂中期像は 100 個に過ぎず、従って染色体異常を有する分裂中期像の増加は実際の発現頻度よりも過大に評価されたものと考えられた。よって、ここで認められた染色体異常の発現は、長時間処理に起因する細胞分裂阻害によるものと考えられた。

一方、陽性対照のシクロホスファミドおよびマイトマイシン C 処理群では、染色体異常を有する細胞数に明らかに統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、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. 本試験

S-9 mix	薬物	濃度 (µg/mL)	処理時間	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) #	異常を有する細胞率 (%) ##	染色体異常数				非特異的異常ギャップ	
							特異的異常		複合型異常			
							染色体		染色体			
							欠失	交換	欠失	交換		
	溶媒対照 ¹⁾	—		200	100	1.5	0	0	3	0	0	1
		5.85		200	71	4.0	3	0	4	2	0	1
		8.78		200	57	3.0	1	1	4	0	0	4
		13.19		200	77	4.5	6	0	3	1	0	5
		19.75	21h	200	65	5.0*	5	1	4	1	0	2
		29.63		200	36	3.0	2	0	2	2	0	4
		44.44		200	36	3.0	2	2	1	0	1	2
		66.67		200	19	3.0	4	0	2	0	0	2
		100.00		200	21	3.5	3	0	3	2	0	2
	陽性対照 ²⁾	0.2		50	—	68.0***	20	18	6	2	0	11
	溶媒対照 ¹⁾	—		200	100	3.0	3	1	2	0	0	3
		44.44	3h	200	100	2.5	3	2	2	0	0	6
		66.67	(18h) ⁴⁾	200	101	3.5	3	3	1	0	0	3
		100.00		200	99	2.5	1	2	2	0	0	7
	陽性対照 ³⁾	20		50	—	64.0***	17	20	9	0	0	7

: 溶媒対照を100とした分裂指数

: ギャップおよび数的異常を除く

* : 統計学的有意性 $0.01 < P \leq 0.05$ χ^2 検定

*** : 統計学的有意性 $P \leq 0.001$ χ^2 検定

1) : アセトン

2) : マイトマイシンC

3) : シクロホスファミド

4) : 回復時間

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ジャパン株式会社にある。

表 2. 確認試験

S-9 mix	薬物	濃度 (µg/mL)	処理時間	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) #	異常を有する細胞率 (%) ##	染色体異常数							
							特異的異常			複合型異常			非特異的異常 ギャップ	
							染色分体		染色体交換	染色体		染色体交換		
欠失	交換	欠失	交換											
-	溶媒対照 ¹⁾	-	21h	200	100	2.0	0	1	2	1	0	0	1	
	ヒ'リファクト	44.44		200	55	1.0	2	0	0	0	0	0	0	4
		66.67		200	37	5.5*	7	1	4	1	0	0	0	3
		100.00		200	36	2.5	2	0	3	0	0	0	0	0
	陽性対照 ²⁾	0.2	50	-	66.0***	19	20	11	2	2	0	0	10	
	溶媒対照 ¹⁾	-	200	100	1.5	2	0	1	0	0	0	0	5	
		2.60	200	46	2.0	0	0	4	0	0	0	0	1	
		3.90	200	45	2.5	2	0	3	1	0	0	0	2	
		5.85	200	26	5.5**	7	0	4	0	0	0	0	4	
		8.78	100	32	12.0***	6	0	4	3	0	0	0	2	
	+	溶媒対照 ¹⁾	-	3h (18h) ⁴⁾	200	100	1.5	2	0	1	0	0	0	5
		ヒ'リファクト	44.44		200	96	2.5	2	0	3	1	0	0	4
		66.67	200		96	0.0	0	0	0	0	0	0	7	
		100.00	200		95	3.0	3	0	3	0	0	0	3	
陽性対照 ³⁾		20	50	-	58.0***	15	19	7	1	0	0	6		
溶媒対照 ¹⁾		-	200	100	1.5	1	0	2	0	0	0	0	5	
		44.44	200	129	2.5	1	0	3	1	0	0	0	5	
		66.67	200	92	1.5	1	0	2	0	0	0	0	4	
		100.00	200	99	2.5	0	0	5	0	0	0	0	3	

: 溶媒対照を100とした分裂指数

: ギャップおよび数的異常を除く

* : 統計学的有意性 0.01 < P ≤ 0.05 χ^2 検定

** : 統計学的有意性 0.001 < P ≤ 0.01 χ^2 検定

*** : 統計学的有意性 P ≤ 0.001 χ^2 検定

1): アセトン

2): マイトマイシンC

3): シクロホスファミド

4): 回復時間

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 ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.T-36)

試験機関：ハルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1999 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験方法：ヒトの初代培養リンパ球を用い、代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における染色体異常誘発性を検定した。

検体はアセトンに溶解して用いた。

S-9mix 非存在下

本試験 : 2.35、4.69、9.38、18.75 および 37.50 μ g/mL で 21 時間暴露

確認試験 : 9.38、18.75 および 37.50 μ g/mL で 3 時間暴露/18 時間回復

: 9.38、18.75 および 37.50 μ g/mL で 3 時間暴露/42 時間回復

S-9mix 存在下

本試験 : 9.38、18.75 および 37.50 μ g/mL で 3 時間暴露/18 時間回復

確認試験 : 9.38、18.75 および 37.50 μ g/mL で 3 時間暴露/18 時間回復

観察は検体処理群および溶媒対照群では 200 個、陽性対照群では少なくとも 50 個の分裂中期像について行った。

<用量設定根拠>

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

S-9mix 存在下および非存在下のいずれの試験においても染色体異常を有する細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照のシクロホスファミドおよびマイトマイシン C 処理群では、染色体異常を有する細胞数に明らかに統計学的に有意な増加が認められた。

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

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

表 1. 本試験

S-9 mix	薬物	濃度 (ug/mL)	処理時間	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) #	異常を有する細胞率 (%) ##	染色体異常数							
							特異的異常			複合型異常				
							染色分体		染色体交換	核内倍加	数的異常	複合型異常	非特異的異常	ギャップ
							欠失	交換						
-	溶媒対照 ¹⁾	-	21h	200	100.00	0.5	1	0	0	0	0	0	0	2
		2.35		200	112.93	1.5	2	0	0	0	0	0	0	2
		4.69		200	122.45	1.0	2	0	0	0	0	0	0	1
		9.38		200	86.39	1.0	2	0	0	0	0	0	0	1
		18.75		100	68.03	2.0	2	0	0	0	0	0	0	1
+	陽性対照 ²⁾	37.50	100	97.96	3.0	2	0	3	0	0	0	0	1	
		0.2	50	-	56.0***	26	5	7	0	0	0	0	10	
	溶媒対照 ¹⁾	-	200	100.00	0.5	1	0	0	0	0	0	0	1	
		9.38	200	95.06	1.5	3	0	0	0	0	0	0	1	
		18.75	200	89.73	2.5	5	0	0	0	0	0	0	2	
	37.50	200	127.00	1.0	1	0	1	0	0	0	0	4		
	陽性対照 ³⁾	20	50	-	56.0***	25	8	1	0	0	0	1	8	

1) : アセトン

2) : マイトマイシンC

3) : シクロホスファミド

4) : 回復時間

: 溶媒対照を100とした分裂指数

: ギャップおよび数的異常を除く

*** : 統計学的有意性 $P \leq 0.001$ χ^2 検定

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

表 2. 確認試験

S-9 mix	薬物	濃度 (µg/mL)	処理時間	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) [#]	異常を有する細胞率 (%) ^{##}	染色体異常数								
							染色分体		特異的異常		複合型異常			非特異的異常 ギャップ	
							交換	欠失	交換	欠失	交換	交換	核内倍加		
							交換	欠失	交換	欠失	交換	交換	核内倍加		
-	溶媒対照 ¹⁾	-		200	100.00	1.5	3	0	0	0	0	0	0	0	2
	ビリタリド	9.38	3h (18h) ⁴⁾	200	95.40	1.5	2	0	1	0	0	0	0	0	1
		18.75		200	89.08	2.0	3	0	1	0	0	0	0	0	0
		37.50		200	105.75	1.0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
	陽性対照 ²⁾	0.4		100	-	21.0***	11	6	8	0	0	0	0	0	7
	溶媒対照 ¹⁾	-		200	100.00	1.0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
		9.38	3h (42h) ⁴⁾	200	134.48	0.5	0	0	1	0	0	0	0	0	2
		18.75		200	104.31	1.0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		37.50		200	65.52	1.0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	陽性対照 ²⁾	0.4		150	-	20.0***	4	0	6	5	0	0	0	0	2
	溶媒対照 ¹⁾	-		200	100.00	2.0	3	0	1	0	0	0	0	0	3
		9.38	3h (18h) ⁴⁾	200	107.28	0.5	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		18.75		200	114.18	2.5	2	0	3	0	0	0	0	0	3
		37.50		200	109.20	1.5	1	0	2	0	0	0	0	0	3
	陽性対照 ³⁾	20		50	-	48.0***	17	6	2	2	1	0	0	0	10

[#] : 溶媒対照を100とした分裂指数

^{##} : ギャップおよび数的異常を除く

^{***} : 統計学的有意性 $P \leq 0.001$ χ^2 検定

1): アセトン

2): マイトマイシンC

3): シクロホスファミド

4): 回復時間

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) 小核

① マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-37)

試験機関：バルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1999 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： TifMAGf (SPF) マウス、1 群雌雄各 5 匹

体重範囲：雄 29～37g、雌 23～32g

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、500、1000 および 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。さらに別の群に溶媒のみ、および陽性対照としてシクロホスファミド (64mg/kg) を投与した。

2000mg/kg 群および溶媒対照群は、投与 16、24 および 48 時間後に、1000mg/kg 群、500mg/kg 群および陽性対照群は投与 24 時間後に屠殺した後、大腿骨骨髄細胞を採取し塗抹標本作製した。

各動物 2000 個の多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。また、各動物について 1000 個の赤血球を数え、多染性赤血球と正染色性赤血球の比を算出した。

結果：結果の概要を次頁の表に示す。

いずれの用量群においても、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、検体は本試験条件下で突然変異誘発性を有さないものと判断される。

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

表；

投与後の時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	p/n 比	小核を有する多染性赤血球数 ^{c)}	小核を有する多染性赤血球の出現率 (%)
16	溶媒対照 ^{a)}	—	雄	0.90	1	0.01
			雌	1.07	3	0.03
	ヒ°リフタリト°	2000	雄	0.98	3	0.03
			雌	1.20	4	0.04
24	溶媒対照 ^{a)}	—	雄	0.95	3	0.03
			雌	1.07	2	0.02
	ヒ°リフタリト°	500	雄	1.04	3	0.03
			雌	1.20	3	0.03
		1000	雄	0.96	2	0.02
			雌	1.05	3	0.03
	2000	雄	0.93	7	0.07	
		雌	1.15	5	0.05	
陽性対照 ^{b)}	64	雄	0.81	126	1.26*	
		雌	0.99	113	1.13*	
48	溶媒対照 ^{a)}	—	雄	1.00	2	0.02
			雌	1.03	2	0.02
	ヒ°リフタリト°	2000	雄	1.06	3	0.03
			雌	1.15	5	0.05

a) : カルボキシメチルセルロース (0.5%)

b) : シクロフオスファミド

c) : 多染性赤血球 10000 個当たり (5 匹の合計値)

p : 多染性赤血球

n : 正染性赤血球

* : χ^2 検定、有意水準 $p=0.05$

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

② ラットの肝細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-38)

試験機関：バルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1999 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Tif:RAI (SPF) ラット、1 群雄 3 匹

体重範囲； 118～283g

試験方法：

[試験 1]

検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、被検物質を 500、1000 および 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与し、3 日後に 4-AAF (4-アセチルアミノフルオレン) 1000mg/kg を強制経口投与した。4-AAF 投与 3 日後に屠殺した後、肝細胞を分離し、塗抹標本を作製した。

陽性対照として DMN (ジメチルニトロサミン) 10mg/kg を腹腔内投与した。

[試験 2]

4-AAF (4-アセチルアミノフルオレン) 1000mg/kg を強制経口投与した。28～32 時間後に検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、500、1000 および 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。検体投与 3 日後に屠殺した後、肝細胞を分離し、塗抹標本を作製した。

陽性対照として CPA (シクロフォスファミド) 20mg/kg を腹腔内投与した。

[試験 3]

4-AAF (4-アセチルアミノフルオレン) 1000mg/kg を強制経口投与した。28～32 時間後に検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、31.25、125 および 500mg/kg の用量で単回強制経口投与した。検体投与 3 日後に屠殺した後、肝細胞を分離し、塗抹標本を作製した。

陽性対照として CPA (シクロフォスファミド) 20mg/kg を腹腔内投与した。

各動物 1000 個の肝細胞について小核の発現頻度を検査した。

結果： 結果の概要を次頁の表に示す。

試験 1 では、いずれの用量群においても、溶媒対照群と比較して小核を有する肝細胞数の有意な増加は認められなかった。

試験 2 および試験 3 では、検体投与後に小核を有する肝細胞数の軽度な増加が認められたが用量相関性は認められなかった。また、試験したすべての用量でアポトーシス細胞の有意な増加が認められた。一方、4-AAF 投与前に検体または陽性対照物質を投与した

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

試験 1 では、アポトーシス細胞は認められなかった。本来この試験系では、ここで認められた程度のアポトーシス細胞の発現は希であることから、4-AAF と検体の何らかの相乗作用によるものと考えられ、試験 2 および試験 3 での結果を用いて有効な解釈は出来ないものと考えられた。

試験 1 の結果より、4-AAF 投与前に検体を投与したラットの肝細胞では染色体異常または異数性の誘発は認められなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する肝細胞数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、検体は試験 1 の条件下で突然変異誘発性を有さないものと判断される。

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

表；

	薬物	投与量 (mg/kg)	小核を有する 肝細胞数 ^{d)}	小核を有する 肝細胞の 出現率 (%)	アポトーシス 細胞 (%)
試験 1	溶媒対照 ^{a)}	—	26	0.87	-
	ビ ^o リフラト [†]	500	33	1.10	-
		1000	11	0.37	-
		2000 ¹⁾	11	0.55	-
	陽性対照 ^{b)}	10	413***	13.77	-
試験 2	溶媒対照 ^{a)}	—	25	0.83	0.00
	ビ ^o リフラト [†]	500	60**	2.00	3.97
		1000	58**	1.93	2.00
		2000	56**	1.87	1.67
	陽性対照 ^{c)}	20	114***	3.80	1.17
試験 3	溶媒対照 ^{a)}	—	35	1.17	0.70
	ビ ^o リフラト [†]	31.25	43	1.43	2.77
		125	38	1.27	1.47
		500	50	1.67	3.97
		陽性対照 ^{c)}	20	85***	2.83

a) : カルボキシメチルセルロース (0.5%)

b) : DMN (ジメチルニトロサミン)

c) : CPA (シクロフォスファミド)

d) : 肝細胞 1000 個当たり (3 匹の合計値)

Cochran-Armitage の傾向検定、* : $0.01 \leq p < 0.05$ 、** : $0.001 \leq p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$

1) : 動物数は 2 匹

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) DNA 損傷

- ① ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* DNA 損傷・修復試験 (資料 No.T-39)
試験機関：バルティス グループ プロテクション社 (スイス国)
報告書作成年：1999 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験方法： Tif.RAIf (SPF) 雄ラットから分離した肝細胞を用い、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィで検定した。分離肝細胞に検体または溶媒を添加した直後に、³H-チミジンを添加して 16～18 時間培養した。1 群 3 枚のスライド (各 50 個の細胞) から合計 150 個の細胞を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (³H-チミジンの取込み) の誘導を核当りの銀粒子数で評価した。

検体はアセトンに溶解し、陽性対照として 2-AAF (2-アセチルアミノフルオレン、45 μ M) 処理群を設けた。試験濃度は本試験では 0.3～150 μ g/mL、確認試験では 4.693～150 μ g/mL の範囲で 6 濃度とした。試験は 3 連制で行った。

以下の条件のうち少なくとも 1 つを満たし、再現性が認められた場合に陽性とした。

- ・ 核あたりの平均総銀粒子数および正味銀粒子数が、連続する 2 濃度以上で溶媒対照と比較して増加し、かつ、そのうち 1 濃度以上で核あたり正味銀粒子数が 2.0 以上である場合
- ・ 修復が起こっていたと判断される核の割合が、溶媒対照と比較して、連続する 2 濃度以上で明らかに増加した場合

試験結果： 結果を次頁の表に示した。

本試験、確認試験とも核あたりの平均総銀粒子数および正味銀粒子数は溶媒対照に比較して、顕著な増加は認められなかった。

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

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

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：本試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数	修復細胞率 (%)
溶媒対照 ¹⁾	—	3.40	2.51	0.89	28.0
ヒ°リフラト°	0.3	4.44	3.58	0.86	33.3
	1.18	2.98	2.47	0.51	20.7
	4.69	3.39	2.70	0.69	26.7
	18.75	3.91	3.39	0.52	21.3
	75	4.38	3.18	1.20	32.7
	150	3.00	2.13	0.87	25.2
陽性対照 ²⁾	45 μM	8.13	2.33	5.80	87.3

1) アセトン

2) 2-AAF：2-アセチルアミノフルオレン

表 2：確認試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数	修復細胞率 (%)
溶媒対照 ¹⁾	—	2.78	2.35	0.43	19.3
ヒ°リフラト°	4.69	3.41	3.53	-0.12	16.0
	9.38	4.05	4.61	-0.56	16.7
	18.75	2.70	3.33	-0.63	8.0
	37.5	2.38	2.28	0.10	16.7
	75	2.60	2.68	-0.08	10.7
	150	2.85	2.74	0.11	16.0
陽性対照 ²⁾	45 μM	10.25	2.27	7.98	98.0

1) アセトン

2) 2-AAF：2-アセチルアミノフルオレン

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

② ラットの肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験

(資料 No.T-40)

試験機関：ユハンスラボラトリー社 (英国)

報告書作成年：1997 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Wistar (SPF) ラット、6～9 週齢、1 群雌雄各 5 匹、体重範囲；169～257g

試験方法：検体をカルボキシメチルセルロース (0.5% w/v 水溶液) に懸濁させ、500、1000 および 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。さらに陰性対照として溶媒のみ、また陽性対照として 2-アセトアミドフルオレン (75mg/kg、12～14 時間処理) およびジメチルニトロソアミン (10mg/kg、2～4 時間処理) を投与した。

検体投与群および溶媒対照群は投与 12～14 時間後および 2～4 時間後に、陽性対照群は 2-アセトアミドフルオレンは投与 12～14 時間後、ジメチルニトロソアミンは投与 2～4 時間後に各群雌雄各 3 匹の動物から肝細胞を分離し培養した後、³H-チミジンを添加して 4 時間培養した。続いて非標識チミジンを加えてさらに一晚培養した。各動物あたり 2 枚のスライド (各 50 個の細胞) から細胞を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (³H-チミジンの取込み) の誘導を核あたりの銀粒子数で評価した。

以下の条件のうち少なくとも 1 つを満たし、再現性が認められた場合に陽性とした。

- ・ 正味銀粒子数が 0 以上で、細胞の 20% 以上で反応が認められる場合
- ・ 正味銀粒子数および修復が起こっていたと判断される細胞の割合が共に、溶媒対照と比較して明らかに増加した場合

用量設定根拠；

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

12～14 時間処理および 2～4 時間処理とも正味銀粒子数は 0 以下であり、また修復細胞率は 4.7% 以下であった。

一方、陽性対照では、正味銀粒子数は 10 以上であり、修復細胞率は 85% 以上であった。

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

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 : 12~14 時間処理

薬物	濃度 (mg/kg)	性別	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数	修復細胞率 (%)
溶媒対照	—	雄	2.65	3.81	-1.16	1.0
		雌	2.40	3.22	-0.82	1.0
ビリファクト	500	雄	2.93	4.15	-1.22	2.0
		雌	3.08	4.05	-0.97	1.3
	1000	雄	2.51	4.08	-1.57	0.3
		雌	3.03	3.66	-0.63	2.7
	2000	雄	2.74	4.53	-1.79	0.3
		雌	3.35	3.83	-0.48	4.7
陽性対照 (2-AAF)	75	雄	18.10	5.24	12.86	91.7
		雌	15.17	4.57	10.60	89.0

値は 3 匹の平均値

2-AAF : 2-アセトアミドフルオレン

表 2 : 2~4 時間処理

薬物	濃度 (mg/kg)	性別	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数	修復細胞率 (%)
溶媒対照	—	雄	2.54	3.60	-1.06	0.7
		雌	3.07	3.86	-0.79	2.0
ビリファクト	500	雄	2.54	3.67	-1.13	0.7
		雌	3.36	4.78	-1.42	0.0
	1000	雄	2.30	3.49	-1.19	1.3
		雌	4.12	5.74	-1.62	1.3
	2000	雄	2.58	3.86	-1.28	0.7
		雌	3.59	4.78	-1.19	2.0
陽性対照 (DMN)	10	雄	17.76	3.71	14.05	94.7
		雌	17.30	2.92	14.38	88.7

値は 3 匹の平均値

DMN : ジメチルニトロソアミン

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

(10). 生体機能への影響に関する試験

1) 一般薬理試験

(資料 No.T-41a)

試験機関：三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

1) 用量設定試験

2) 中枢神経系に対する作用

2-1 マウスにおける一般状態

供試動物：ICR マウス、雄、5週齢、体重 27.6～31.6 g、1群3匹

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。

方 法： 検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与前および投与後 0.5、1、2、4、6 および 24 時間に Irwin の多次元観察法に準じて一般状態を観察した。

結 果： いずれの投与量においても、マウスの一般状態に影響は認められなかった。

2-2 マウスにおける麻酔作用

試験動物： ICR マウス、雄、5 週齢、体重 26.3～33.8 g、1 群 8 匹

方 法： 検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。検体投与 30 分後にヘキソバルビタール 80 mg/10mL/kg を腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

結 果： いずれの投与量においても、マウスのヘキソバルビタール誘発による睡眠時間に対して影響は認められなかった。

2-3 マウスにおける痙攣誘発作用（電撃痙攣）

試験動物： ICR マウス、雄、5 週齢、体重 29.4～34.3 g、1 群 10 匹

方 法： 検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与 30 分後に角膜に閾値下最大電流を通電し、強直性屈曲および強直性伸展痙攣の発現の有無を観察した。

結 果： いずれの投与量においても、マウスに閾値下最大電流を通電した場合、痙攣は誘発されなかった。

2-4 ラットの正常体温に対する作用

試験動物： Wistar ラット、雄、6 週齢、体重 163.6～205.8 g、1 群 6 匹

方 法： 検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与前、投与後 1、2、4 および 6 時間に直腸温を測定した。

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

結 果： いずれの投与量においても、ラットの体温に対して影響は認められなかった。

3) 自律神経系および平滑筋に対する作用

3-1 摘出モルモット回腸のアゴニスト収縮に対する作用

試 験 動 物： Hartley モルモット、雄、6 週齢、体重 338～376 g、1 群 4 標本

方 法： モルモットの回腸を摘出し、Krebs 液中に負荷 0.5 g で懸垂し、収縮反応を測定した。収縮薬としてアセチルコリン (10^{-6} M)、ヒスタミン (3×10^{-6} M) および塩化バリウム (10^{-3} M) を用い、各収縮反応に対する検体の影響を検討した。検体はジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解させ、 3×10^{-5} 、 3×10^{-4} 、 3×10^{-3} mg/mL の 3 濃度を適用した。

[用量設定根拠]

結 果： 結果は下表の通りであった。

投与量 (mg/mL)	収縮薬	結果	
		アゴニスト収縮	直接作用
3×10^{-5}	アセチルコリン	影響なし	なし
	ヒスタミン		
	塩化バリウム		
3×10^{-4}	アセチルコリン	影響なし	なし
	ヒスタミン		
	塩化バリウム		
3×10^{-3}	アセチルコリン	約 5%抑制 (有意差あり)	なし
	ヒスタミン	約 5%抑制 (有意差あり)	なし
	塩化バリウム	22%抑制 (有意差なし)	一過性の収縮あり (約 6mm)

Dunnett 検定 ; $p < 0.05$

3×10^{-3} mg/mL で塩化バリウムの収縮を 22%抑制した。また、直接作用として、塩化バリウム適用後の洗浄標本で、 3×10^{-3} mg/mL 適用により一過性の収縮 (約 6 mm) が認められた。

3×10^{-3} mg/mL でアセチルコリンおよびヒスタミン収縮が有意に抑制されたが、約 5%の僅かな抑制であり、直接作用も認められなかった事から、検体投与による影響ではないと考えられる。 3×10^{-5} 、 3×10^{-4} mg/mL ではアゴニスト収縮に対する影響は認められなかった。

4) 循環器系に対する作用

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。

4-1 無麻酔ラットの血圧および心拍数に対する作用

試験動物：Wistar ラット、雄、7 週齢、体重 205.7～298.5 g、1 群 6 匹

方法：検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与前、投与後 1、2、4 および 6 時間に非観血式自動血圧測定装置により収縮期血圧、平均血圧を測定した。また、脈派から心拍数を測定した。

結果：結果は下表の通りであった。

投与量 (mg/kg)	結果	
	血圧	心拍数
300	平均血圧：4 時間後に 11 mmHg 上昇（有意差あり）	影響なし
1000	収縮期血圧：2 時間後に 10 mmHg 上昇（有意差あり） 平均血圧：4 時間後に 11 mmHg 上昇（有意差あり）	影響なし
3000	影響なし	影響なし

Dunnett 検定； $p < 0.05$

300 および 1000 mg/kg で収縮期血圧もしくは平均血圧の上昇が認められた。しかし、投与前との差は 5 mmHg 以内であり、最高用量の 3000 mg/kg では影響が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられる。

なお、いずれの投与量においても、心拍数に対して影響は認められなかった。

5) 骨格筋に対する作用

5-1 マウスの筋力に対する作用

供試動物：ICR マウス、雄、5 週齢、体重 27.9～35.0 g、1 群 8 匹

方法：検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与後 1、2、4 および 6 時間にマウスの前肢を針金にかけさせ、10 秒以内に後肢を掛けられるかどうかを観察した。

結果：いずれの投与量においても、マウスの筋力に対して影響は認められなかった。

6) 消化器系に対する作用

6-1 マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物：ICR マウス、雄、5 週齢、体重 23.7～29.3 g、1 群 8 匹

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。

方法： 検体を乳鉢を用いて 0.1% Tween80 を含む 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を一晩絶食させたマウスに経口投与した。投与後 30 分に 5% アラビアゴム溶液に懸濁した 5% 炭末液を 0.2 mL/匹 経口投与した。その 30 分後に頸椎脱臼によりマウスを致死させ、胃腸管を摘出した。十二指腸起始部から炭末到達先端までの長さを測定して、小腸全長に対する炭末最先進部の移行率 (%) を次式により算出し、腸管輸送能とした。

$$\text{移行率} = \frac{\text{十二指腸起始部から炭末到達先端までの長さ (cm)}}{\text{小腸全長 (cm)}} \times 100$$

結果： いずれの投与量においても、マウスの炭末腸管輸送率に対して影響は認められなかった。

7) 血液に対する作用

7-1 血液凝固に対する作用

供試動物： Wistar ラット、雄、6 週齢、体重 165.7~208.6 g、1 群 6 匹

方法： 検体を乳鉢を用いて 0.1% Tween80 を含む 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与後 30 分にエーテル麻酔下で後大静脈から採血し、クエン酸三ナトリウム液を加えて遠心分離を行い、血漿を得た。その血漿を用いて、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果： いずれの投与量でも、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間に影響は認められなかった。

これらのことから、検体は最高用量の 3×10^3 mg/mL で、回腸標本に対する直接作用（一過性の収縮作用）およびバリウムによる収縮反応の抑制が認められた。しかし、中枢神経系、循環器系、骨格筋系、消化器系および血液系に対する検体の影響は認められなかった。

従って、本剤の生体機能に及ぼす影響は弱いと考えられる。

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。

2) 一般薬理試験 (ラットを用いた中枢神経試験)

(資料 No.T-41b)

試験機関：三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2001年

検体の純度： %

1. ラットにおける一般状態

供試動物：Wistar ラット、雄、5週齢、体重 141.2～165.6 g、1群 3匹

方法：検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、資料 No.T-41a の用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与前および投与後 0.5、1、2、4、6 および 24 時間に Irwin の多次元観察法に準じて一般状態を観察した。

結果：いずれの投与量においても、マウスの一般状態に影響は認められなかった。

2. ラットにおける自発運動量

試験動物：Wistar ラット、雄、5週齢、体重 145.3～183.9 g、1群 12匹

方法：検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、資料 No.T-41a の用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。自発運動量測定装置を用いて投与 6 時間後まで自発運動量を測定した。

結果：いずれの投与量においても、ラットの自発運動量に影響は認められなかった。

3. ラットにおける麻酔作用

試験動物：Wistar ラット、雄、5週齢、体重 159.2～185.9 g、1群 8匹

方法：検体を乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 を含む 0.5 % CMC 水溶液に懸濁し、資料 No.T-41a の用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。検体投与 30 分後にヘキソバルビタール 80 mg/6mL/kg を腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

結果：いずれの投与量においても、ラットのヘキソバルビタール誘発による睡眠時間に対して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。

4. ラットにおける痙攣誘発作用（電撃痙攣）

試験動物：Wistar ラット、雄、5 週齢、体重 170.3～198.5 g、1 群 10 匹

方 法：検体を乳鉢を用いて 0.1% Tween80 を含む 0.5 %CMC 水溶液に懸濁し、資料 No.T-41a の用量設定試験に基づき 0、300、1000、3000 mg/kg を経口投与した。投与 30 分後に角膜に閾値下最大電流を通電し、強直性痙攣および間代性痙攣の発現の有無を観察した。

結 果：いずれの投与量においても、ラットに閾値下最大電流を通電した場合、痙攣は誘発されなかった。

以上のことから、ラットの中樞神経系に対する検体の影響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。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

資料No.	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	
T-41 a	中枢神経系	一般状態 Irwinの 多次元観察法 (マウス)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄3	3000	—	影響なし
		麻酔作用 (マウス)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄8	3000	—	影響なし
		痙攣誘発作用 (電撃) (マウス)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄10	3000	—	影響なし
		正常体温 (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄6	3000	—	影響なし
T-41 b	中枢神経系	一般状態 Irwinの 多次元観察法 (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄3	3000	—	影響なし
		自発運動量 (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄12	3000	—	影響なし
		麻酔作用 (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄8	3000	—	影響なし
		痙攣誘発作用 (電撃) (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄10	3000	—	影響なし
T-41 a	自律神経系	摘出回腸 (モルモット)	<i>in vitro</i> (DMSO)	3×10^{-5} 3×10^{-4} 3×10^{-3} mg/mL	雄4	3×10^{-4} mg/mL	3×10^{-3} mg/mL	直接作用（一過性の収縮）およびバリウムによる収縮反応の抑制
	循環器系	血圧・心拍数 (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000 (無麻酔)	雄6	3000	—	影響なし
	骨格筋系	筋力 (マウス)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄8	3000	—	影響なし
	消化器系	腸管輸送能 (マウス)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄8	3000	—	影響なし
	血液系	血液凝固 (ラット)	経口 (CMC)	0、300、 1000、3000	雄6	3000	—	影響なし

CMC：カルボキシメチルセルロース

DMSO：ジメチルスルフォキシド