

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

(8) 反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験

(資料 No.18)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:

試験動物: Fischer(F344/DuCrj)系ラット、開始時 5 週令、体重 雄 95~113g、雌 86~100g、主群;
1 群雌雄各 50 匹、衛星群; 1 群雌雄各 40 匹 26、52 及び 78 週投与後に衛星群の各群
雌雄 9~10 匹を中間屠殺した。

衛星群の 78 週投与後の残余動物及び途中死亡動物は廃棄した。

試験期間: 104 週間 (1990 年 4 月 19 日 ~ 1992 年 4 月 30 日)

投与方法: 検体を 0、3、10、30 及び 100ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂
食させた。検体を混入した飼料は 3 ないし 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定の根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 全動物について一般状態及び生死を毎日観察したが、衛星群に
ついては死亡率を求めなかった。

検体投与に関連する一般状態変化は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	3	10	30	100
死亡率(%)	雄					
	雌					

検体投与に関連した死亡率の増加は、認められなかった。

体重変化; 投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は原則として 4 週間に 1 回主群の全生存動物
の体重を測定した。

体重変化の概要を次頁に図示する。

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

30ppm 投与群の雌及び 100ppm 投与群の雌雄では試験期間中を通して、30ppm 投与群の雄では投与 28 週および 32 週後にのみ有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率;投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は原則として 4 週間に 1 回主群の摂餌量を測定し、13 週時までの食餌効率も算出した。

100ppm 投与群の雌雄では試験期間中を通して有意な摂餌量の減少が認められた。試験期間を通した摂取量は対照群に対し雄で 94%、雌で 92%であった。

100ppm 投与群の雌で、食餌効率の低下が認められた。

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

検体摂取量;投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量(ppm)		3	10	30	100
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.1012	0.338	1.016	3.41
	雌	0.1263	0.427	1.291	4.47

血液学的検査;投与開始後 13 週、26 週、52 週及び 78 週時には衛星群から、104 週時には主群から各群雌雄 9~10 匹ずつを対象として、後大静脈(13 週は眼窩)から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、
平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、
白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	13 週				26 週				52 週				78 週				104 週				
		3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	
雄	MCHC																					
雌	ヘモグロビン量																					
	MCV																					

30 及び 100ppm 投与群の雌で 13 週投与後に一過性のヘモグロビン量の減少が認められた。また、100ppm 投与群の雄で MCHC の増加が認められた。

(《申請者注》以上の所見は一過性であり程度もわずかであること、関連する他のパラメータに変化が認められないことから毒性学的に意味のある変化とは判断しなかった。)

他の所見は投与量相関性が認められないため偶発的なものと判断した。

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

血液生化学的検査;血液学的検査で使用した血液から得られた血漿(検査を実施しなかった 13 週を除く)を用い、以下の項目の測定を行った。

クレアチンホスホキナーゼ、ALP、GOT、GPT、GGTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、BUN、クレアチニン、総コレステロール、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	26 週				52 週				78 週				104 週				
		3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	
雄	クレアチンホスホキナーゼ																	
	ALP																	
	GOT																	
	GPT																	
	GGTP																	
	総ビリルビン																	
	総蛋白																	
	アルブミン																	
	グロブリン																	
	A/G 比																	
	BUN																	
	クレアチニン																	
	総コレステロール																	
	リン																	
雌	ALP																	
	GPT																	
	総ビリルビン																	
	BUN																	
	リン																	
	カリウム																	

100ppm 投与群の雌で 52 及び 104 週後に尿素窒素(BUN)の増加がみられ、同群に認められた組織学的な腎臓病変との対応が考えられ、検体投与に関連する毒性影響と思われた。100ppm 投与群の雄でクレアチンホスホキナーゼ、30ppm 以上の投与群の雄で A/G 比、雌でリンの増加がみられたが、一時期のみの変動であり、対応する所見が他の検査で認められなかったため偶発所見と考えられた。その他の変動は、毒性学的に意義がない方向への動きか、投与量相関性のない変動であった。

眼科学的検査;投与 104 週時に主群の対照群及び 100ppm 投与群の全生存動物を対象として検査を行った。

検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

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

尿検査;血液生化学的検査と同時期に採尿し、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿量、尿色、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	検査時期	26週				52週				78週				104週			
	投与量 (ppm)	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100
雄	蛋白質																
	ウロビリノーゲン																
	尿量																
雌	pH																
	蛋白質																
	ウロビリノーゲン																
	尿色																

これらの変化は一時期のみにみられた偶発所見、毒性学的に意義のない又は投与量相関性のない変動であった。

臓器重量;投与後 26、52 及び 78 週時の中間屠殺動物と 104 週時に各群雌雄 9~10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	検査時期	26週				52週				78週				104週			
	投与量 (ppm)	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100	3	10	30	100
雄	体重																
	肝臓 実重量																
	対体重比																
	腎臓 実重量																
雌	対体重比																
	脳 対体重比																
	肝臓対体重比																
	腎臓対体重比																
	副腎対体重比																

30ppm 投与群の雌及び 100ppm 投与群の雌雄でみられた肝対体重比の増加は、対応する組織学的所見はみられなかったが、前報の亜急性毒性試験(資料 No. 11)でも認められており、検体投与に起因する所見と考えられた。また、100ppm 投与群雌雄でみられた腎対体重比の増加は、関連性が示唆される組織学的変化が雌で認められていることより、検体投与による変化と考えられた。一方、脳及び副腎の対体重比の増加は、体重増加

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

抑制時に認められる非特異的な変動と考えられた。

肉眼的病理検査;中間屠殺動物及び主群の試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性別	検査時期	26 週					52 週					78 週				
	投与量 (ppm)	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
雄	検査動物数															
	精巣:軟化															
	下垂体:点/斑															
	皮膚:腫瘤															

性別	検査時期	死亡・切迫殺					最終屠殺					全動物				
	投与量 (ppm)	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
雄	検査動物数															
	外観:削瘦															
	脾臓:腫大															
	肝臓:点/斑 表面粗造															
	腎臓:表面粗造															
	精巣:軟化															
	下垂体:点/斑															
	皮膚:腫瘤															

性別	検査時期	26 週					52 週					78 週				
	投与量 (ppm)	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
雌	検査動物数															
	腎臓:暗調化															
	子宮:子宮角腔水腫															
	下垂体:腫瘤															
	皮膚:腫瘤															

性別	検査時期	死亡・切迫殺					最終屠殺					全動物				
	投与量 (ppm)	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
雌	検査動物数															
	リンパ節(頸部):腫大															
	リンパ節(その他):腫大															
	腎臓:暗調化															
	表面粗造															
	子宮:子宮角腔水腫															
	下垂体:腫瘤															
	骨(全身):硬化															
	皮膚:腫瘤															
乳腺:肥大																

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

100ppm 投与群の雌で、78 週屠殺動物及び全動物における腎臓の暗調化の発生頻度が有意に増加し、組織学的に検体投与により生じた尿細管上皮への褐色色素沈着の増加に起因するものと推測された。また、100ppm 投与群の雌では、104 週屠殺動物及び全動物における子宮角腔水腫及び全身骨硬化の発生頻度が有意に増加したが、対応する組織学的病変に有意差はみられず、偶発的に生じたものであると考えられた。

その他の肉眼的病変の投与群における発生頻度の有意な変動は、投与量相関性のない変化であり、偶発的なものであると判断された。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球及び付属腺、骨格筋、皮膚、乳腺(雌)、肉眼的病変部

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1(101～102 頁)に示す。

100ppm 投与群雌で腎臓の尿細管上皮褐色色素(リポフスチン)沈着の有意な増加が認められた。この病変の増加は腎臓重量の増加と対応しており、検体投与に起因した変化と考えられた。また、100ppm 投与群で肝臓の肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)の発生頻度が雄では 104 週屠殺動物で、雌では 78 週屠殺動物で有意に増加したが、雌雄ともに総発生頻度では差はなく、偶発所見とみなされた。

その他の非腫瘍性病変の投与群における発生頻度の有意な変動は、毒性学的に意義のない減少か、投与量相関性のない増加であった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2(103～106 頁)に示す。

100ppm 投与群の雄で副腎褐色細胞腫(良性)の有意な増加[対照群 9/80(11.3%)に対し、21/79(26.6%)]が認められた。次表に、褐色細胞腫及び髓質過形成の発生頻度を示す。

性 別	雄					雌				
	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
投与量 (ppm)										
検査動物数										
良性褐色細胞腫 (%)										
悪性褐色細胞腫										
髓質過形成										

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

背景データ[114/960(11.9%)]と比較して、100ppm 投与群雄の発生頻度はかなり高い値であり、検体投与の影響で生じた可能性を否定できない。ただし、随伴して増加することが予想される過形成変化の増加は認められず、早期化や悪性度の増加も認められなかった。雌ではいずれの投与群においても副腎褐色細胞腫の発生頻度は少なく、対照群の発生頻度と差はみられなかった。

また、雌雄各投与群を通じて総腫瘍発生数(特に悪性腫瘍)及び担腫瘍動物数に有意な増加がなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間飼料混入投与による慢性/発癌性併合試験における影響として、100ppm 投与群雌雄において体重増加抑制、摂餌量減少、肝及び腎重量の増加、同群の雄において副腎良性褐色細胞腫の増加、同群の雌において尿素窒素の増加、腎の暗色化及び尿細管上皮褐色色素沈着、30ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、同群の雌において肝臓重量の増加がみられたことから、無毒性量は 10ppm(雄 0.338mg/kg/day、雌 0.427mg/kg/day)であると判断される。

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

表 1-1 主要非腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
26 週	所見 \ 検査動物数										
	心臓:心筋萎縮/線維化										
	大腿骨骨髓:小肉芽腫										
	肝臓:小肉芽腫 胆管増生										
	膵臓:外分泌腺細胞萎縮										
	腎臓:慢性腎症 尿細管上皮褐色色素沈着増加										
	胸骨:骨硬化症										
	ハーダー腺:炎症										
	52 週	所見 \ 検査動物数									
心臓:心筋萎縮/線維化											
大腿骨骨髓:小肉芽腫											
脾臓:髓外造血亢進											
肝臓:肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞) 小肉芽腫 胆管増生											
膵臓:外分泌腺細胞萎縮											
腎臓:慢性腎症 尿細管上皮褐色色素沈着増加											
精巣:精細管萎縮 間細胞過形成											
下垂体:前葉過形成											
甲状腺:C細胞過形成											
胸骨:骨硬化症											
ハーダー腺:炎症											
78 週		所見 \ 検査動物数									
	心臓:心筋萎縮/線維化										
	大腿骨骨髓:小肉芽腫										
	脾臓:髓外造血亢進										
	肝臓:肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞) 小肉芽腫 胆管増生										
	膵臓:外分泌腺細胞萎縮										
	腎臓:慢性腎症 尿細管上皮褐色色素沈着増加										
	精巣:精細管萎縮 間細胞過形成										
	下垂体:前葉過形成										
	甲状腺:C細胞過形成										
	胸骨:骨硬化症										
	ハーダー腺:炎症										
	死亡・ 切迫殺	所見 \ 検査動物数									
心臓:心筋萎縮/線維化											
大腿骨骨髓:小肉芽腫											
脾臓:髓外造血亢進											
肝臓:肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞) 小肉芽腫 胆管増生											
膵臓:外分泌腺細胞萎縮											

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

表 1-2 主要非腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
死亡・切迫殺	腎臓:慢性腎症 尿細管上皮褐色色素沈着増加										
	精巣:精細管萎縮 間細胞過形成										
	下垂体:前葉過形成										
	甲状腺:C細胞過形成										
	副腎:髓質過形成										
	腰部脊髓:神経線維変性										
	胸骨:骨硬化症										
	ハーダー腺:炎症										
		所見 \ 検査動物数									
最終屠殺	心臓:心筋萎縮/線維化										
	大腿骨骨髓:小肉芽腫										
	脾臓:髓外造血亢進										
	肝臓:肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞) 小肉芽腫 胆管増生										
	膵臓:外分泌腺細胞萎縮										
	腎臓:慢性腎症 尿細管上皮褐色色素沈着増加										
	精巣:精細管萎縮 間細胞過形成										
	下垂体:前葉過形成										
	甲状腺:C細胞過形成										
	副腎:髓質過形成										
	腰部脊髓:神経線維変性										
	胸骨:骨硬化症										
	ハーダー腺:炎症										
	所見 \ 検査動物数										
全動物	心臓:心筋萎縮/線維化										
	大腿骨骨髓:小肉芽腫										
	脾臓:髓外造血亢進										
	肝臓:肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞) 小肉芽腫 胆管増生										
	膵臓:外分泌腺細胞萎縮										
	腎臓:慢性腎症 尿細管上皮褐色色素沈着増加										
	精巣:精細管萎縮 間細胞過形成										
	下垂体:前葉過形成										
	甲状腺:C細胞過形成										
	副腎:髓質過形成										
	腰部脊髓:神経線維変性										
	胸骨:骨硬化症										
	ハーダー腺:炎症										

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

表 2-1 腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
26 週	所見 \ 検査動物数										
	包皮腺:腺腫 (B)										
52 週	所見 \ 検査動物数										
	肺 :腺腫 (B)										
	子宮角:内膜間質ホリープ (B)										
	下垂体:前葉腺腫 (B)										
78 週	皮膚:乳頭腫 (B)										
	所見 \ 検査動物数										
	全身:単核細胞性白血病 (M)										
	心臓:神経線維腫 (B)										
	肺 :腺腫 (B)										
	肝臓:肝細胞腺腫 (B)										
	腎臓:分離腫 (B)										
	膀胱:乳頭腫 (B)										
	精巣:間細胞腫 (B)										
	卵巣:顆粒膜細胞腫 (B)										
	子宮角:内膜間質ホリープ (B)										
	下垂体:前葉腺腫 (B)										
	甲状腺:C細胞腺腫 (B)										
	副腎:褐色細胞腫 (B)										
	大脳:悪性細網症 (M)										
	耳:ジンバル腺癌 (M)										
皮膚:扁平上皮癌 (M)											
乳腺:腺癌 (M)											
死 ・ 切 迫 殺	所見 \ 検査動物数										
	全身:組織球性肉腫 (M)										
	単核細胞性白血病 (M)										
	胸腺:悪性胸腺腫 (M)										
	肺 :腺腫 (B)										
	扁平上皮癌 (M)										
	腺癌 (M)										
	胃(前胃):乳頭腫 (B)										
	胃(腺胃):平滑筋肉腫 (M)										
	小腸:平滑筋肉腫 (M)										
	膀胱:乳頭腫 (B)										
	精巣:間細胞腫 (B)										
	卵巣:悪性顆粒膜細胞腫 (M)										
	子宮角:内膜間質ホリープ (B)										
	腺癌 (M)										
	子宮頸:平滑筋肉腫 (M)										
	陰核腺:癌 (M)										
	下垂体:前葉腺腫 (B)										
	甲状腺:C細胞腺腫 (B)										
	C細胞癌 (M)										
	副腎:褐色細胞腫 (B)										
	大脳:グリオーマ (M)										
	脊髓(頸部):グリオーマ (M)										
	骨(大腿骨):骨肉腫 (M)										
	骨(その他):骨肉腫 (M)										
	耳介:神経線維腫 (B)										
耳:ジンバル腺腺腫 (B)											
ジンバル腺癌 (M)											
皮膚:乳頭腫 (B)											
角化棘細胞腫 (B)											

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

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

表 2-2 腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
死亡・ 切迫殺	皮膚:線維腫 (B)										
	基底細胞癌 (M)										
	線維肉腫 (M)										
	平滑筋肉腫 (M)										
	組織球性肉腫 (M)										
	悪性線維性組織球腫(M)										
	乳腺:腺腫 (B)										
	線維腺腫 (B)										
	腺癌 (M)										
	胸腔:横紋筋肉腫 (M)										
腹腔:平滑筋肉腫 (M)											
悪性線維性組織球腫 (M)											
悪性中皮腫 (M)											
最終 屠殺	所見 \ 検査動物数										
	全身:単核細胞性白血病 (M)										
	心臓:神経線維腫 (B)										
	骨髓(大腿):組織球性肉腫 (M)										
	脾臓:血管肉腫 (M)										
	肺 :腺腫 (B)										
	腺癌 (M)										
	唾液腺:線維肉腫 (M)										
	胃(前胃):乳頭腫 (B)										
	平滑筋肉腫 (M)										
	小腸:平滑筋肉腫 (M)										
	肝臓:肝細胞腺腫 (B)										
	脾臓:島細胞腺腫 (B)										
	平滑筋肉腫 (M)										
	腎臓:脂肪腫 (B)										
	移行上皮癌 (M)										
	膀胱:乳頭腫 (B)										
	精巣:間細胞腫 (B)										
	精巣上部:悪性神経線維腫 (M)										
	包皮腺:腺腫 (B)										
	癌 (M)										
	卵巢:顆粒膜細胞腫 (B)										
	黄体細胞腫 (B)										
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)										
	子宮角:内膜間質ポリープ (B)										
	腺腫 (B)										
	平滑筋腫 (B)										
	腺癌 (M)										
	子宮頸:平滑筋肉腫 (M)										
	膣:ポリープ (B)										
	平滑筋肉腫 (M)										
	陰核腺:癌 (M)										
	下垂体:前葉腺腫 (B)										
	神経節細胞腫 (B)										
	甲状腺:C細胞腺腫 (B)										
	濾胞腺癌 (M)										
	C細胞癌 (M)										
	上皮小体:腺腫 (B)										
	副腎:皮質腺腫 (B)										
	褐色細胞腫 (B)										
皮質腺癌 (M)											
悪性褐色細胞腫 (M)											

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

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

表 2-3 腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄					雌					
		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100	
最 終 屠 殺	大脳:グリオーマ (M)											
	悪性細網症 (M)											
	脳幹:グリオーマ (M)											
	脊髄(腰部):グリオーマ (M)											
	骨(その他):骨肉腫 (M)											
	眼瞼:神経線維腫 (B)											
	耳:ジンバル腺癌 (M)											
	皮膚:乳頭腫 (B)											
	角化棘細胞腫 (B)											
	基底細胞腫 (B)											
	線維腫 (B)											
	脂肪腫 (B)											
	神経線維腫 (B)											
	扁平上皮癌 (M)											
	線維肉腫 (M)											
	悪性線維性組織球腫 (M)											
	乳腺:腺腫 (B)											
線維腺腫 (B)												
腺癌 (M)												
腹腔:傍神経節腫 (B)												
	平滑筋腫 (B)											
	悪性中皮腫 (M)											
全 動 物	所見 \ 検査動物数											
	全身:組織球性肉腫 (M)											
	単核細胞性白血病 (M)											
	心臓:神経線維腫 (B)											
	骨髓(大腿):組織球性肉腫 (M)											
	胸腺:悪性胸腺腫 (M)											
	脾臓:血管肉腫 (M)											
	肺 :腺腫 (B)											
		扁平上皮癌 (M)										
		腺癌 (M)										
	唾液腺:線維肉腫 (M)											
	胃(前胃):乳頭腫 (B)											
		平滑筋肉腫 (M)										
	胃(腺胃):平滑筋肉腫 (M)											
	小腸:平滑筋肉腫 (M)											
	肝臓:肝細胞腺腫 (B)											
		平滑筋肉腫 (M)										
	脾臓:島細胞腺腫 (B)											
		平滑筋肉腫 (M)										
		腎臓:分離腫 (B)										
	脂肪腫 (B)											
		移行上皮癌 (M)										
	膀胱:乳頭腫 (B)											
	精巣:間細胞腫 (B)											
	精巣上部:悪性神経線維腫 (M)											
	包皮腺:腺腫 (B)											
		癌 (M)										
	卵巣:顆粒膜細胞腫 (B)											
		黄体細胞腫 (B)										
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)										
子宮角:内膜間質ホリープ (B)												
	腺腫 (B)											

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

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

表 2-4 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
全動物	子宮角:平滑筋腫	(B)										
	腺癌	(M)										
	子宮頸:平滑筋肉腫	(M)										
	腔:ポリープ	(B)										
	平滑筋肉腫	(M)										
	陰核腺:癌	(M)										
	下垂体:前葉腺腫	(B)										
	神経節細胞腫	(B)										
	甲状腺:C細胞腺腫	(B)										
	濾胞腺癌	(M)										
	C細胞癌	(M)										
	上皮小体:腺腫	(B)										
	副腎:皮質腺腫	(B)										
	褐色細胞腫	(B)										
	皮質腺癌	(M)										
	悪性褐色細胞腫	(M)										
	大脳:グリオーマ	(M)										
	悪性細網症	(M)										
	脳幹:グリオーマ	(M)										
	脊髄(頸部):グリオーマ	(M)										
	脊髄(腰部):グリオーマ	(M)										
	骨(大腿骨):骨肉腫	(M)										
	骨(その他):骨肉腫	(M)										
	眼瞼:神経線維腫	(B)										
	耳介:神経線維腫	(B)										
	耳:ジンバル腺腺腫	(B)										
	ジンバル腺癌	(M)										
	皮膚:乳頭腫	(B)										
	角化棘細胞腫	(B)										
	基底細胞腫	(B)										
	線維腫	(B)										
	脂肪腫	(B)										
	神経線維腫	(B)										
	基底細胞癌	(M)										
	扁平上皮癌	(M)										
	線維肉腫	(M)										
	平滑筋肉腫	(M)										
	組織球性肉腫	(M)										
	悪性線維性組織球腫(M)	(M)										
	乳腺:腺腫	(B)										
線維腺腫	(B)											
腺癌	(M)											
胸腔:横紋筋肉腫	(M)											
腹腔:傍神経節腫	(B)											
平滑筋腫	(B)											
平滑筋肉腫	(M)											
悪性線維性組織球腫	(M)											
悪性中皮腫	(M)											
合計	腫瘍数	良性										
		悪性										
	腫瘍総数											
	担腫瘍動物数	良性										
悪性												
担腫瘍動物総数												

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

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

イヌを用いた強制経口投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.19)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:

試験動物:純系ビーグル犬、開始時 19~22 週令、体重 雄 8.1~10.6kg、雌 6.3~10.5kg、

1 群雌雄各 4 匹

試験期間:52 週間(1991 年 5 月 30 日~1992 年 6 月 1 日)

投与方法:検体を 0、0.15、0.75 及び 3.75mg/kg/day の投与量でゼラチンカプセルに入れ、52

週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。週 1 回体重を測定し、投与量を算出した。

投与量設定の根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群を含む全群で水様便がみられ、0.75mg/kg/day 以上の投与群では検体投与に関連した頻度の増加が認められた。0.15mg/kg/day 投与群では対照群に比べ水様便の頻度がやや増加したが、個々の動物が示す変化パターンが対照群と殆ど変わらず、投与との関連性は明確ではなかった。

また、嘔吐及び流涎が、0.75mg/kg/day 以上の投与群で高頻度に認められた。

試験期間中を通して死亡は認められなかった。

体重変化;全動物の体重を毎週 1 回、給餌前に測定した。

3.75mg/kg/day 投与群雄で体重増加量の減少傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

摂餌量;摂餌量を毎日測定した。影響は認められなかった。

血液学的検査;投与開始 2 週前、投与後 13、26、39 及び 52 週時に各群の全動物を対象として、

頸静脈又は橈側皮静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、総白血球数、血小板数、網状赤血球数、白血球百分率、細胞形態

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

学、プロトンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄											
検査時期	13週			26週			39週			52週		
投与量 (mg/kg/day)	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
MCHC												
MCV												

性別	雌											
検査時期	13週			26週			39週			52週		
投与量 (mg/kg/day)	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
MCHC												
MCV												
好酸球												

上記の変動は、対照群との統計学的有意差は非常に小さく、個々の値は供試したイヌの齢及び系統で予想される範囲内にあり、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。

血液生化学的検査;血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総コレステロール、ALP、総ビリルビン、グルコース、GPT、GOT、クレアチンホスホキナーゼ

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄											
検査時期	13週			26週			39週			52週		
投与量 (mg/kg/day)	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
尿素												
GPT												
GOT												
無機リン												
塩素												

性別	雌											
検査時期	13週			26週			39週			52週		
投与量 (mg/kg/day)	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
塩素												
アルブミン												

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

上記の変動は一貫性がなく、明らかに検体投与に起因する変化は認められなかった。

尿検査;血液学的検査と同時期に採尿し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血液色素、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄											
	13週			26週			39週			52週		
検査時期 投与量 (mg/kg/day)	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
尿量												
pH												

性別	雌											
	13週			26週			39週			52週		
検査時期 投与量 (mg/kg/day)	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
pH												

検体投与に起因する変化は認められなかった。

眼科学的検査;血液学的検査と同時期に全動物について検査した。

検体投与に起因する眼の異常は認められなかった。

骨髄検査;剖検前に骨髄塗抹標本作製し、検査した。

投与に関連した形態及び分布上の変化は認められなかった。

臓器重量;試験終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺及び上皮小体、前立腺、精巣、子宮、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	0.15	0.75	3.75	0.15	0.75	3.75
投与量(mg/kg/day)						
心臓 調整重量 #						

3.75mg/kg/day 投与群の雄1例の肝重量対体重比が正常値範囲の上限を越えていたことを除いて、全ての臓器重量は正常範囲内にあり、毒性学的に重要と考えられる群間差は認められなかった。

肉眼的病理検査;試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連すると考えられる肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

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

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼、大腿骨及び関節(骨髄を含む)、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺及び気管支、リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣

主要病理所見を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	0.15	0.75	3.75	0	0.15	0.75	3.75
投与量(mg/kg/day)								
検 査 動 物 数								
胸腺: 上皮嚢胞 退縮								
下垂体: 嚢胞(前葉部)								

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 52 週間強制経口投与による慢性毒性試験における影響として、0.75mg/kg/day 以上の投与群で水様便、嘔吐及び流涎が投与期間を通してみられた。また、0.15mg/kg/day 投与群で水様便の頻度が対照群よりやや高かったが、個体別の変化は対照群と殆ど変わらず、毒性学的に重要とは考えられなかったことから 0.15mg/kg/day は毒性学的無毒性量と判断される。

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

イヌを用いた 26 週間強制経口投与による反復経口投与毒性試験 — 追加試験

(資料 No.20)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:

試験動物:純系ビーグル犬、開始時 19~21 週令、体重 雄 7.4~11.4kg、雌 6.7~11.3kg、1 群雌雄各 4 匹

試験期間:26 週間 (1992 年 10 月 15 日~1993 年 4 月 20 日)

投与方法:検体をラクトースで 1:9 の割合で希釈してごく少量の検体の秤量に正確を期し、0、0(ラクトース)、0.10、0.12、0.15 及び 0.75mg/kg/day の投与量でゼラチンカプセルに入れ、26 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

週 1 回体重を測定し、投与量を算出した。

投与量は前報の慢性毒性試験(資料 No.19)の結果を参考にして、特に水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認するため、0.15mg/kg/day を中心にして 0.10、0.12、0.15 及び 0.75mg/kg/day とした。

対照群として、空カプセルを投与する無処置対照群の他に媒体(ラクトース)投与群を設けた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死を毎日観察した。

0.75mg/kg/day 投与群雌雄で水様便及び嘔吐の頻度が対照群に比べて増加した。0.15mg/kg/day 以下の投与群では、対照群に比べてこれらの症状の頻度が増加した投与群も認められたが、その程度はごく僅かであり、毒性学的に意義のある差とは考えられなかった。

試験期間中を通して死亡例は認められなかった。

体重変化;全動物の体重を毎週 1 回、給餌前に測定した。

0.75mg/kg/day 投与群雌雄で体重増加量の軽度の減少傾向が見られたが、有意差は認められなかった。

摂餌量;摂餌量を毎日測定した。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

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

肉眼的病理検査;試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連すると考えられる肉眼的異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 26 週間強制経口投与による慢性毒性試験における影響として、0.75mg/kg/day 投与群で水様便及び嘔吐の頻度の増加が投与期間を通して見られたため、無毒性量は 0.15mg/kg/day であると判断される。

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

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.21)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:

試験動物:ICR(Crj:CD-1)系マウス、開始時 雄 6 週令、雌 5 週令、

体重 雄 26.9~32.3g、雌 21.3~25.8g、1 群雌雄各 50 匹

試験期間:86 週間(1990 年 6 月 12 日~1992 年 2 月 15 日)

投与方法:検体を 0、10、30、100 及び 300ppm の濃度で粉末飼料に混入し、86 週間にわたって

随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与により発生頻度の増加した一般状態変化は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	10	30	100	300
死亡率(%)	雄					
	雌					

検体投与による死亡率の増加は、認められなかった。

体重変化;投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定し

た。成長の速い 13 週までは体重増加量も算出した。

体重変化の概要を次頁に図示する。

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

100ppm 以上の投与群の雌雄で、試験期間中を通して体重増加抑制及び抑制傾向が認められた。

摂餌量及び食餌効率;投与開始後 13 週間は週 1 回、16 週時、その後は 4 週間に 1 回全生存動物の摂餌量を測定し、13 週までの食餌効率も算出した。

300ppm 投与群の雌雄では試験期間中を通して、100ppm 投与群の雄では 32 週時まで、摂餌量の減少及び減少傾向が認められた。10 及び 30ppm 投与群の雄で、投与期間初期に散発的な摂餌量の減少がみられたが、その程度はごく軽度かあるいは用量相関性が認められなかったので、毒性学的意義のない変動と判断した。100ppm 投与群の雌及び 300ppm 投与群の雌雄で、食餌効率の低下が認められた。

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

検体摂取量;投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		10	30	100	300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.000	2.839	9.52	27.75
	雌	0.896	2.638	9.37	27.79

血液学的検査;投与後 52 週、78 週及び 86 週試験終了時に対照群及び 300ppm 投与群の全生存動物を対象として、尾端部切断により採血して血液塗抹標本を作製し、白血球百分率を算定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	52 週	78 週	86 週	52 週	78 週	86 週
投与量 (ppm)	300	300	300	300	300	300
リンパ球						
分葉核好中球						
単 球						

上記の変化は、いずれも他の検査時期には増減が認められなかったことから、偶発的な変動と判断した。

臓器重量;試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、副腎、腎臓、精巣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	10	30	100	300	10	30	100	300
投与量 (ppm)								
体 重								
脳 対体重比								
肝臓 対体重比								
腎臓 実重量 対体重比								

300ppm 投与群の雌における肝及び腎重量の増加は、対応する病理組織学的所見の発生頻度に増加はみられなかったものの、検体投与による影響であると判断した。脳対体重比の増加は、体重増加抑制の二次的変化と判断した。

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

肉眼的病理検査;途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた所見を下表に示す。

性別	雄														
	死亡・切迫殺					最終屠殺					全動物				
検査時期	0	10	30	100	300	0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
検査動物数															
消瘦															
肺:腫瘍															
肝臓:退色 腫瘍															
腎臓:表面粗造															
膀胱:尿うっ滞															
精囊:肥大															
凝固腺:肥大															

性別	雌														
	死亡・切迫殺					最終屠殺					全動物				
検査時期	0	10	30	100	300	0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
検査動物数															
消瘦															
肺:斑															
腎臓:嚢胞															
卵巣:嚢内水腫															
子宮:腫瘍															
眼球:白濁															
胸腔:胸水															

300ppm 投与群雌の最終屠殺例において子宮の腫瘍の発生頻度が有意に増加したが、全動物ではこの病変の有意な増加がみられないこと、対応する病理組織学的所見の発生頻度に増加がみられなかったことから、偶発的な変動と判断した。その他、検体投与に関連すると考えられる発生頻度の増加は認められなかった。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、胆嚢、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣上体、前立腺、精嚢及び凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺(雌)、肉眼的病変部

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1(118~119頁)に示す。

300ppm 投与群雄の全動物で心臓の動脈炎が統計学的に有意に増加したが、他臓器あるいは雌において同様の所見が認められなかったことから偶発的なものと判断した。その他、投与群の雌雄で種々の病変の有意な増減がみられたが、発生頻度の減少が用量相関性のない変化であるため、検体投与に関連するとは判断しなかった。

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

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2(120～122頁)に示す。

検体投与に関連した腫瘍性病変の発生率の上昇及び早期化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する86週間飼料混入投与による発癌性試験における影響として、300ppm投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量の減少、同群の雌において肝及び腎重量の増加、100ppm投与群の雌雄において体重増加抑制及び抑制傾向がみられたことから、無毒性量は30ppm(雄 2.839mg/kg/day、雌 2.638mg/kg/day)であると判断される。また、催腫瘍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三井化学アグロ株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
死亡・切迫殺	所見 \ 検査動物数										
	心臓:アミロイド沈着 動脈炎										
	大腿骨骨髓:造血亢進										
	胸骨骨髓:造血亢進										
	胸腺:嚢胞										
	頸部リンパ節:形質細胞過形成										
	脾臓:髓外造血亢進										
	小腸:アミロイド沈着										
	肝臓:限局性肝細胞壊死 小肉芽腫										
	腎臓:初期慢性糸球体腎炎 慢性糸球体腎炎 腎盂腎炎 腎盂拡張										
	膀胱:腔拡張										
	精巣:精細管萎縮										
	精囊:分泌物うっ滞										
	凝固腺:炎症 分泌物うっ滞										
	前立腺:前立腺炎										
	卵巣:嚢胞										
	甲状腺:小胞拡張 アミロイド沈着										
	副腎:被膜下細胞増生										
	坐骨神経:神経線維変性										
	最終屠殺	所見 \ 検査動物数									
心臓:アミロイド沈着 動脈炎											
大腿骨骨髓:造血亢進											
胸骨骨髓:造血亢進											
胸腺:嚢胞											
頸部リンパ節:形質細胞過形成											
脾臓:髓外造血亢進											
小腸:アミロイド沈着											
肝臓:限局性肝細胞壊死 小肉芽腫											
腎臓:初期慢性糸球体腎炎 慢性糸球体腎炎 腎盂腎炎 腎盂拡張											
膀胱:腔拡張											
精巣:精細管萎縮											
精囊:分泌物うっ滞											
凝固腺:炎症 分泌物うっ滞											
前立腺:前立腺炎											
卵巣:嚢胞											

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

表 1-2 主要非腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
最 終 屠 殺	甲状腺:小胞拡張 アミロイド沈着										
	副腎:被膜下細胞増生										
	坐骨神経:神経線維変性										
全 動 物	所 見 \ 検査動物数										
	心臓:アミロイド沈着 動脈炎										
	大腿骨骨髓:造血亢進										
	胸骨骨髓:造血亢進										
	胸腺:嚢胞										
	頸部リンパ節:形質細胞過形成										
	脾臓:髄外造血亢進										
	小腸:アミロイド沈着										
	肝臓:限局性肝細胞壊死 小肉芽腫										
	腎臓:初期慢性糸球体腎炎 慢性糸球体腎炎 腎盂腎炎 腎盂拡張										
	膀胱:腔拡張										
	精巣:精細管萎縮										
	精囊:分泌物うっ滞										
	凝固腺:炎症 分泌物うっ滞										
	前立腺:前立腺炎										
	卵巢:嚢胞										
	甲状腺:小胞拡張 アミロイド沈着										
	副腎:被膜下細胞増生										
	坐骨神経:神経線維変性										

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

表 2-1 腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300	
死 亡 切 迫 殺	所見 \ 検査動物数											
	全身:骨髄性白血病 (M)											
	悪性リンパ腫 (M)											
	リンパ節:血管腫 (B)											
	脾臓:血管腫 (B)											
	血管肉腫 (M)											
	肺:腺腫 (B)											
	腺癌 (M)											
	胃:骨肉腫 (M)											
	肝臓:肝細胞腺腫 (B)											
	血管腫 (B)											
	肝細胞癌 (M)											
	血管肉腫 (M)											
	膵臓:外分泌腺細胞腺腫 (B)											
	腎臓:腺腫 (B)											
	膀胱:平滑筋肉腫 (M)											
	精巣:腺腫 (B)											
	間細胞腫 (B)											
	精巣上体:骨肉腫 (M)											
	凝固腺:悪性線維性組織球腫(M)											
	子宮角:血管腫 (B)											
	平滑筋腫 (B)											
	組織球性肉腫 (M)											
	下垂体:腺腫(中間部) (B)											
	前葉腺腫 (B)											
	甲状腺:濾胞腺腫 (B)											
	C細胞腺腫 (B)											
	骨:骨腫 (B)											
	血管肉腫 (M)											
	ハーダー腺:腺腫 (B)											
	腺癌 (M)											
	耳介:横紋筋肉腫 (M)											
耳:扁平上皮癌 (M)												
皮膚:血管腫 (B)												
線維肉腫 (M)												
血管肉腫 (M)												
横紋筋肉腫 (M)												
骨肉腫 (M)												
組織球性肉腫 (M)												
悪性線維性組織球腫 (M)												
扁平上皮癌 (M)												
乳腺:腺癌 (M)												
腹腔:血管腫 (B)												
悪性傍神経節腫 (M)												
骨肉腫 (M)												
組織球性肉腫 (M)												
悪性中皮腫 (M)												
最終屠殺	所見 \ 検査動物数											
	全身:悪性リンパ腫 (M)											
	骨髄:血管腫 (B)											
	リンパ節:血管腫 (B)											
	血管肉腫 (M)											
	組織球性肉腫 (M)											
脾臓:血管腫 (B)												

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

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

表 2-3 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
全動物	腎臓:腺腫 (B)											
	膀胱:平滑筋肉腫 (M)											
	精巣:腺腫 (B)											
	間細胞腫 (B)											
	精巣上体:骨肉腫 (M)											
	凝固腺:悪性線維性組織球腫(M)											
	前立腺:腺癌 (M)											
	卵巣:顆粒膜細胞腫 (B)											
	子宮角:血管腫 (B)											
	平滑筋腫 (B)											
	平滑筋肉腫 (M)											
	組織球性肉腫 (M)											
	子宮頸:平滑筋腫 (B)											
	平滑筋肉腫 (M)											
	下垂体:腺腫(中間部) (B)											
	前葉腺腫 (B)											
	甲状腺:濾胞腺腫 (B)											
	C細胞腺腫 (B)											
	乳頭状腺腫 (B)											
	骨:骨腫 (B)											
	血管肉腫 (M)											
	骨格筋:血管肉腫 (M)											
	ハーダー腺:腺腫 (B)											
	腺癌 (M)											
	耳介:横紋筋肉腫 (M)											
	耳:扁平上皮癌 (M)											
	皮膚:血管腫 (B)											
	線維肉腫 (M)											
	血管肉腫 (M)											
	平滑筋肉腫 (M)											
	横紋筋肉腫 (M)											
	骨肉腫 (M)											
組織球性肉腫 (M)												
悪性線維性組織球腫 (M)												
扁平上皮癌 (M)												
乳腺:腺癌 (M)												
腹腔:血管腫 (B)												
血管肉腫 (M)												
悪性傍神経節腫 (M)												
骨肉腫 (M)												
組織球性肉腫 (M)												
悪性中皮腫 (M)												
合計	検査動物数											
	腫瘍数	良性										
		悪性										
	腫瘍総数											
	担腫瘍動物数	良性										
悪性												
担腫瘍動物総数												

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

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

(9) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

1) 繁殖性に及ぼす影響

ラットを用いた繁殖性試験

(資料 No.22)

試験機関　Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年　1992 年

検体の純度:

試験動物: Crl:CD(SD)BR VAF/Plus 系ラット、投与開始時 6 週令、体重 雄 158~209g、
雌 124~179g、1 群雌雄各 32 匹

試験期間: F0 世代; 投与開始から F1 児離乳時までの約 21 週間

F1 世代; 離乳時から F2 児離乳時までの約 21 週間

(1990 年 2 月 13 日~11 月 16 日)

投与方法: 検体を 0、10、30 及び 100ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。

検体を混入した飼料を、毎週調製した。

投与量設定の根拠;

方法及び試験項目: 概要を次々頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 児動物を含め、全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

体重; 両世代共に親動物の体重を、投与-1 週(F0 世代のみ)、投与開始時、その後は毎週 1 回ならびに屠殺時に測定した。雌については妊娠 0、7、14、17 及び 20 日、哺育 0、7、14 及び 21 日にも記録した。児動物の体重を出生時、4(調整前及び調整後)、7、14 及び 21 日に測定した。

摂餌量; F0 世代は投与-1 週、さらに両世代共に交配前投与期間を通して週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

飲水量; 両世代共に、交配前投与期間の当初 2 週間及び交配前 2 週間を通して毎日 1 回測定した。

交配及び妊娠の確認; 交配は雌雄 1 対 1 で同居させ、精子又は膣栓のみられた口を妊娠 0 日とした。なお、交配期間は 20 日間とした。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠、出産及び哺育時期の観察により、次の指標を算出した。

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

- ・交尾率(%)=(交尾の確認された雌動物数/交配に用いた雌動物数)×100
- ・受胎率(%)=(妊娠動物数/交尾の確認された雌動物数)×100
- ・妊娠率(%)=(生存児を出産した動物数/妊娠動物数)×100
- ・出生率(%)=(出産時の生存児数/着床数)×100
- ・死産児率(%)=((出産児数-出産時の生存児数)/出産児数)×100
- ・4日生存率(%)=(調整前の生存児数/出産時の生存児数)×100
- ・離乳率(%)=(21日目の生存児数/調整後の生存児数)×100

臓器重量;各世代親動物の全生存動物及び各世代離乳児(一腹当り雌雄各1匹)を対象として、脳、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、精巣/精巣上体、精囊/前立腺/凝固腺(親動物のみ)及び卵巣の重量を測定した。

病理組織学的検査;対照群及び100ppm投与群のF0世代及びF1世代の雌雄親動物については、卵巣、子宮、膈、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、肝、腎及び下垂体、また、10及び30ppm投与群のF1世代雄親動物について精巣及び精巣上体の病理標本を製作し、鏡検した。

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

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F0	生育(10 週間)		体重、摂餌量、飲水量を測定。
	交配(20 日間)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓又は精子で確認(妊娠0日)。	交配状況の観察。
	妊娠(3週間)		妊娠雌動物の体重を測定。
	出 産		新生児数・死産児数、外表異常、性別、同腹生存児体重を測定。
F1	哺育(3週間)	出産後4日目各同腹児数を雄4・雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)。	母動物の体重を測定。 4(調整前後)、7、14、21日に生存児数、性別及び体重を測定。 余剰児及び死亡児動物の剖検。 表在正向反射、驚愕反射、空気正向反射、瞳孔反射を検査。
	離 乳	継代用として各群雌雄 28 匹ずつを最高 28 腹から選抜。	生存児の膣開口、亀頭包皮皺裂開日を検査。 雌雄親動物の臓器重量を測定、対照群及び高量群について病理組織学的検査。余剰児動物を剖検。
	生育(12 週間)		(F0 世代に準じる)
	交配(20 日間)	(F0 世代に準じる)	(F0 世代に準じる)
F2	妊娠(3週間)		(F0 世代に準じる)
	出 産		(F0 世代に準じる)
	哺育(3週間)	(F0 世代に準じる)	(F0 世代に準じる)
	離 乳		児動物を剖検。 雌雄親動物の臓器重量を測定し、雄は全群、雌は対照群及び高量群について病理組織学的検査。

交配期間は、最長 20 日間。

結 果: 概要を次頁の表に示した。

親動物に対する影響

100ppm 投与群の両世代に共通して、親動物雌雄の体重増加量及び摂餌量の減少、肝調整重量の増加が認められた。また、F1 世代の雄では病理組織学的所見として精巣における精子形成減少の発現頻度が増加傾向を示し、これらの動物では肉眼的変化として精

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

巢の小型化、蒼白化、弛緩、および組織学的変化として精巣上体中の精子数減少を伴ってみられた。

親動物の交配能力及び繁殖能力では、各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体投与による影響はないと考えられる。

30ppm 以下の投与群の両世代の親動物には検体投与の影響は認められなかった。

児動物に対する影響

100ppm 投与群の児動物の出生時平均体重が低下し、離乳時まで体重増加量の減少がみられ、離乳時の臓器重量に変動が認められた。また、同群の F1 世代において、児動物の死産児率に有意な増加がみられた。

繁殖用に選択した F1 世代の 100ppm 投与群で性成熟(亀頭包皮の裂開及び膣開口)までの期間が若干長期化した。

30ppm 投与群の児動物の離乳時の心、肝及び胸腺の調整臓器重量(最終体重を共分散として調整した値)に、有意な変動が認められたが、その差はわずかであり、両世代もしくは両性を通して一貫した変化でなく、肉眼的病理検査で変化が認められなかったこと、絶対重量では有意差が認められなかったことから、本所見は検体投与に由来する毒性影響とは判断しなかった。

他に、全ての投与群の F1 出生児の性比に対照群と比べて有意差が認められたが、対照群の性比が低かったことによる偶発的なもので、検体投与による影響とは判断しなかった。また、同世代 30ppm 以上の投与群の児動物において正向反射を示した時期に有意差が観察されたが、その差はわずかであり、また早期化の変化であるため毒性影響とは判断しなかった。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、100ppm 投与群において親動物の体重増加量及び摂餌量の減少、肝重量の増加ならびに肉眼的／病理組織学的変化がみられ、また、児動物において体重増加量の減少、臓器重量の変動及び性成熟の遅延が認められたが、繁殖能に対する影響はみられなかった。

ゆえに、無毒性量は親動物及び児動物に対して雌雄共 30ppm(F0: 雄 2.2mg/kg/day、雌 2.5mg/kg/day、F1: 雄 2.5mg/kg/day、雌 2.7mg/kg/day)と判断される。

繁殖については最高投与量の 100ppm でも影響はなかった。

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

親動物に対する影響

世 代		親:F0 児:F1			親:F1 児:F2				
投 与 量 (ppm)		対照	10	30	100	対照	10	30	100
動 物 数	雄								
	雌								
一 般 状 態									
死 亡 率 (%)	雄								
	雌								
体 重 変 化	雄								
	雌								
摂 餌 量	雄								
	雌								
飲 水 量	雄								
	雌								
検体摂取量	雄								
	雌								
亀頭包皮の裂開日令									
膻開口発現日令									
臓器重量	[雄] 肝								
	腎								
	肺								
	[雌] 肝								
肉眼的病理検査/検査数[雄]									
精巢	小型化								
	蒼白								
	弛緩								
病理組織学検査/検査数[雄]									
精巢	精子形成減少								
精巢上体	精子数減少								
交 尾 率 (%)									
受 胎 率 (%)									
妊 娠 率 (%)									
妊 娠 期 間 (日)									

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

児動物に対する影響

世 代		親:F0 児:F1			親:F1 児:F2					
投 与 量 (ppm)		対照	10	30	100	対照	10	30	100	
児 動 物	出 生 率 (%)									
	平均新生仔数									
	死 産 児 率 (%)									
	性 比 (雄の%)									
	4日目生存率 (%)									
	離 乳 率 (%)									
	平均体重 (g)	出生時								
		4日後								
		7日後								
		14日後								
		21日後								
	動物	表在正向反射を示した日令								
	臓器重量	[雄] 心 肝 肺 胸腺 精巢 副腎								
		[雌] 心 肝 肺 胸腺								
	動物	肉眼的病理検査								

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

2) 催奇形性

ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.23)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度:

試験動物:CD 系妊娠ラット、約 9~11 週令、体重 204~251g、1 群 24 匹

試験期間:器官形成期投与 10 日間(1989 年 5 月 3 日~5 月 27 日)

方 法:検体を 0.5%(w/v)Tween 80 添加 0.5%(w/v)CMC 懸濁液とし、1、5 及び 25mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。また、対照群には 0.5%(w/v)Tween 80 添加 0.5%(w/v)CMC 溶液を同様に投与した。

なお、膺垢塗抹標本に精子が確認された日又は膺栓が 3 個以上確認された日を妊娠 0 日とした。

投与量設定の根拠;

以上の結果に基づき、本試験の投与量を 0、1、5 及び 25mg/kg/day とした。

試験項目:

親動物;一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、3、6~16、18 及び 20 日に体重を測定し、妊娠 0~2、3~5、6~8、9~11、12~15、16~17 及び 18~19 日の摂餌量を測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、剖検の後、黄体数、着床部位数、吸収胎児数(早期及び後期)、生存及び死亡胎児数を検査した。

生存胎児;性別、体重、外表異常を検査し、各胎盤重量及び胎盤異常を記録した。

各同腹児の約半数の胎児については、内部検査後骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児についてはフリーハンド連続切片作製法により内臓異常の有無を検査した。

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

結 果: 概要を次頁の表に示した。

25mg/kg/day 投与群において、投与早期に母動物の摂餌量及び体重増加量の減少が認められ、さらに胎児重量の減少、骨化遅延及び第 14 肋骨を有する胎児の発生頻度の増加が認められた。

1 及び 5mg/kg/day 投与群では、母動物及び発生過程の胎児のいずれに対しても検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体及び胎児における無毒性量は 5mg/kg/day であった。また、最高投与量の 25mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

投与量 (mg/kg/day)		対照	1	5	25	
親動物	1群当たり動物数					
	一般状態					
	死亡数(率)					
	体重変化					
	摂餌量					
	妊娠数(率)					
	肉眼的病理検査					
	着床所見	検査親動物数				
		黄体数				
		着床数(率)				
		生存胎児数(率)				
		吸収胎児数(率)				
		着床前死亡数(率)				
		着床後死亡数(率)				
胎児動物	性比(雄/雌雄)					
	体重(g)					
	胎盤重量(g)					
	外表検査胎仔数					
	胎児の小型化					
	胎児の大型化					
	剖検時内部検査胎児数					
	変異:両側性水尿管症					
	骨格検査胎仔数					
	変異:第3胸骨分節未骨化					
	変異:13/14肋骨					
	変異:14/14肋骨					
	内臓検査胎仔数					
奇形:片側性の軽度の小眼球症						
奇形:心室中隔欠損						
奇形:軽度の四肢及び指短縮、 第3及び4指皮下出血						
奇形:臍帯ヘルニア						

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

ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.24)

試験機関 Life Science Research Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度:

試験動物:ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ、約 17~25 週令、体重 3.36~4.46kg、

1 群 15~16 匹

試験期間:器官形成期投与 14 日間(試験期間 1989 年 7 月 20 日~9 月 5 日)

方 法:検体を 0.5%(w/v)CMC 及び 0.5%(w/v)Tween 80 で懸濁液とし、1、4 及び 20mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日目から 19 日目までの 14 日間、毎日 1 回経口投与した。また、対照群に 0.5%(w/v)CMC 及び 0.5%(w/v)Tween 80 溶液を同様に投与した。なお、雌に人工受精した日を妊娠 0 日とした。

投与量設定の根拠:

試験項目:

親動物;一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日から 28 日まで毎日体重を測定し、妊娠 1~5、6~12、13~19、20~23 及び 24~28 日の摂餌量を記録した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、剖検の後、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児;性別、体重、胎盤重量及び外表異常の観察を行った。また、各胎児とも内臓異常の有無を検査後、各腹の 1/3 の胎児についてフリーハンド連続切片法による頭部検査を行い、この胎児の頭部以外と残りの胎児について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

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

結 果: 概要を次頁の表に示した。

20mg/kg/day 投与群で投与早期に体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、1 例が死亡した。胎児の骨格検査において、手根骨、中手骨及び指節骨の骨化低下が増加し、四肢の発育遅延が示唆されたが、その他の骨化パラメーターに関しては特に変化は認められなかった。また、外表、内臓及び頭部検査等においても何ら異常はみられなかった。

1 及び 4mg/kg/day 投与群では、母動物の行動及び胎児の生存率、成長及び発育に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体及び胎児における無毒性量は4 mg/kg/day であった。また、最高投与量の 20mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

投与量 (mg/kg/day)		対照	1	4	20	
親動物	1群当たり動物数					
	一般状態					
	死亡数(率)					
	体重変化					
	摂餌量					
	妊娠数(率)					
	流産数(率)					
	肉眼的病理検査					
	着床所見	検査親動物数				
		黄体数				
		着床数(率)				
		生存胎児数(率)				
		吸収胎児数(率)				
		着床前死亡数(率)				
		着床後死亡数(率)				
胎児動物	胎盤重量(g)					
	体重(g)					
	性比(雄/雌雄)					
	外表及び内臓検査胎児数					
	胎児の小型化 奇形:無頭症					
	骨格検査胎仔数					
	変異:手根骨骨化低下 変異:中手骨及び指節骨骨化低下					
頭部検査胎仔数						

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

(10) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.25)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度:

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

本試験は 5000 μ g/plate を最高用量とし、以下公比 2 で 2500、1250、625 及び 313 μ g/plate を設定した。各用量とも 2 プレートを使用した。復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 2 倍以上で、かつ用量依存性が認められた場合に陽性とした。

結 果: 結果を次頁の表に示した。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量である 5000 μ g/plate の濃度においても、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、陽性対照として用いた AF-2、NaN₃、ICR-191(非代謝活性化)及び 2AA(代謝活性化)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を示した。

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復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

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

薬物	濃度 (μ g/plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (2plateの平均値)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA1535	WP2uvrA	TA 98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)		—						
検体	313	—						
	625	—						
	1250	—						
	2500	—						
	5000	—						
溶媒対照 (DMSO)		+						
検体	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性対照	名称	—						
	濃度(μ g/plate)							
	コロニー数/plate							
	名称	+						
	濃度(μ g/plate)							
	コロニー数/plate							

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

2) 染色体異常誘発性

チャイニーズ ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.26)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度:

方 法:チャイニーズ ハムスターの継代培養した CHL 細胞を用い、代謝活性化及び非代謝活性化法によって染色体異常誘発性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

本試験の濃度を、直接法 24 時間処理では 22、33 及び 50 μ g/ml、48 時間処理では 0.009、0.013 及び 0.020 μ g/ml、代謝活性化法では 67、100 及び 150 μ g/ml とした。

各濃度及び各採取時間でそれぞれ 200 個の分裂中期像を観察した。

染色体の異常をギャップ、切断、交換、断片化等に分類し計測した。

異常を有する細胞の出現頻度は 5%未満を陰性、5%以上 10%未満を疑陽性、10%以上で用量依存性又は再現性が認められた場合を陽性とした。

結 果:結果を次頁の表に示した。

代謝活性化及び非代謝活性化法のいずれにおいても、毒性を示す濃度を含む用量範囲において染色体異常の発生頻度の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びシクロホスファミドでは、顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下で CHL 細胞に対し染色体異常を誘発しないものと判断される。

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

[非代謝活性化法]

薬物	処理時間 (h)	処理濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	観察細胞数	倍数体		異常細胞の出現頻度 (%)								
				(%)	判定	ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	合計		判定
							切断	交換	切断	交換		-ギャップ	+ギャップ	
無処理	24	—												
	48	—												
溶媒対照 (DMSO)	24	—												
	48	—												
検体	24	22												
		33												
		50												
	48	0.009												
		0.013												
		0.02												
陽性対照 (MMC)	24	0.05												
	48	0.05												

[代謝活性化法]

薬物	S-9 Mix 有無	処理濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	観察細胞数	倍数体		異常細胞の出現頻度 (%)								
				(%)	判定	ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	合計		判定
							切断	交換	切断	交換		-ギャップ	+ギャップ	
無処理	—	—												
	+	—												
溶媒対照 (DMSO)	—	—												
	+	—												
検体	—	67												
		100												
		150												
	+	67												
		100												
		150												
陽性対照 (CPA)	—	10												
	+	10												

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

3) DNA 損傷誘発性

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No.27)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度:

方 法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復能保持株(H-17, rec⁻)及び欠損株(M-45, rec⁻)を用い、孢子法により代謝活性化及び非代謝活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

本試験は 2800 μ g/disk を最高用量とし、以下公

比 2 で 1400、700、350 及び 175 μ g/disk を設定した。

検体投与量-効果から、回帰分析により最少阻止濃度 MIC rec⁻及び MIC rec を求め、DNA 傷害度(MIC rec⁻/MIC rec)が 2 以上のとき、陽性とした。

結 果: 結果を次頁の表に示した。

検体投与群では代謝活性化及び非代謝活性化にかかわらず、いずれの濃度においても両菌株に生育阻止の差を認めなかった。

一方、陽性対照の AF-2(非代謝活性化法)及び 2AA(代謝活性化法)では両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。また、陰性対照のカナマイシン(非代謝活性化法)では両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下で DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

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

薬物	濃度 (μ g/disk)	非代謝活性化法			代謝活性化法		
		阻止帯の径(mm)		差 (mm)	阻止帯の径(mm)		差 (mm)
		M-45	H-17		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)							
検体	175						
	350						
	700						
	1400						
	2800						
陰性対照 (カナマイシン)	10						
陽性対照 (AF-2)	0.001						
陽性対照 (2AA)	5						

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

4) 小核試験

マウスを用いた小核試験

(資料 No.28)

試験機関 (株)化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

検体の純度:

供試動物:Crj:CD1(ICR)系マウス(SPF)、7 週齢、体重 30.7~36.8g、1 群雄各 6~8 匹

試験方法:検体を 1%CMC 溶液に懸濁させ、0、12.5、25、50 及び 100mg/kg の投与量で 24 時間間隔で 2 回強制経口投与した。なお、陰性対照群に 1%CMC 溶液を同様に投与し、陽性対照群にはマイトマイシン C を単回腹腔内投与した。陰性対照群、陽性対照群、25、50 及び 100mg/kg 投与群の各 5 匹について最終投与 18~24 時間後に屠殺し、各動物から大腿骨骨髓を採取してスライドガラス上にメタノールで固定後、0.005%アクリジンオレンジ染色液で染色し、骨髓塗抹標本を作製した。

100mg/kg 投与量において、評価に足る動物数が確保されたため、観察は高用量からの 3 群についてのみとし、各動物に当たり 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球を計数した。また、赤血球 500 個中における多染性赤血球を計数した。

試験結果:骨髓標本の観察結果を次頁の表に示した。

各検体投与群では小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、陰性対照群と比較して統計学的な有意差はみられず、小核誘発性は認められなかった。

一方、マイトマイシン C を投与した陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加が認められた。

検体の 50 及び 100mg/kg 群では一般状態に異常が観察され、さらに、100mg/kg 群では 8 例中 3 例の死亡がみられ、十分な検体の暴露がなされたと考えられた。

以上の結果から、検体は本試験条件下で骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

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

性別	採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE % (平均値±SD)
雄	18~24 時間	陰性対照 (1%CMC)	—			
		検体	25×2			
			50×2			
			100×2			
		陽性対照 (マイトマイシン C)	1			

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個のうちの小核を有する多染性赤血球数

PCE: 赤血球 500 個のうちの多染性赤血球数

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

(11) 生体の機能に及ぼす影響及び解毒

1) 生体の機能に及ぼす影響

ピリミジフェンにおける薬理試験

(資料 No.29)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度:

① マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

i) ラットの一般症状

供試動物: Wistar 系ラット、約 6 週令、体重 223~270g、1 群雄各 4 匹

方 法: 検体を 0.5% CMC 液に懸濁させ、0、6、20 及び 60mg/kg の用量で、2 日間連続経口投与した。その後 5 日間一般症状を観察し、投与 7 日後に屠殺した。

結 果: 1 日目の投与後には一般症状に変化はみられなかったが、2 日目の投与後に 60mg/kg 投与群で中程度の感情鈍麻、呼吸抑制、円背位及び異常行動等が認められ、40 分後に 1 例が死亡した。20mg/kg 投与群では軽度の異常歩行が認められた。全ての症状は投与 48 時間後に消失した。6mg/kg 投与群では、何ら変化は認められなかった。

ii) マウスの Hexobarbital 誘発睡眠時間

供試動物: CD-1 系マウス、約 6 週令、体重 23~27g、1 群雄各 10 匹

方 法: 検体を 0.5% CMC 液に懸濁させて、0、0.6、2 及び 6mg/kg の用量濃度で経口投与した。45 分後に Hexobarbital sodium を腹腔内投与して睡眠の開始時間及び持続時間を測定した。陽性対照として、Chlorpromazine HCl を使用した。

結 果: 各投与群共に、睡眠時間に影響は認められなかった。

一方、Chlorpromazine HCl は、統計学的に有意な睡眠時間の増大を惹起した。

iii) ラットの傾斜板試験

供試動物: Wistar 系ラット、約 6 週令、体重 229~289g、1 群雄各 10 匹

方 法: 検体を 0.5% CMC 液に懸濁させ、0、6、20 及び 60mg/kg の濃度で、2 日間連続経口投与した。試験 4 日後から 16 日後まで 2 日毎に傾斜板に乗せ、ラットが傾斜板を滑り始める傾斜角度を求めて遅発性神経毒性 (delayed neurotoxicity) を評価した。

結 果: 60mg/kg 投与群で、2 日目の投与約 3 時間後に 3 例が死亡した。60mg/kg 投与群で滑り初め傾斜角度の有意な増加が認められたが、20mg/kg 以下の投与群には有意差は認められなかった。遅発性神経毒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三井化学アグロ株式会社にある。

② イヌの呼吸及び心血管系に対する作用

供試動物:ビーグル犬、約 11 月令、体重 10.1~10.6kg、1 群雌 3 匹

方 法:イヌを 16 時間絶食させた後に麻酔し、溶媒(2ml/kg)を静脈内投与した。

30 分以上経過後に、DMSO に溶解して 0.9%w/v 食塩水に分散させた検体 0.2、0.6 及び 2.0mg/kg を順次 30 分以上の間隔をおいて静脈内投与し、血圧、心拍数、心機能、血流、呼吸及び心電図等を観察した。

結 果:2.0mg/kg 投与 15~18 分後に 3 例中 2 例が死亡した。2.0mg/kg 投与後には、全パラメーターに変動がみられ、0.6 mg/kg 投与では同様の、しかしより軽度の影響がみられたが、0.2 mg/kg 投与では何ら有意な影響は認められなかった。

③ ネコの自律神経系に対する作用

供試動物:ネコ、約 6~20 月令、体重 約 3.35~4.0kg、1 群雄 3 匹

方 法:ネコを一晩絶食させた後に麻酔し、DMSO に溶解して 0.9%w/v 食塩水に分散させた検体 0.2、0.6 及び 2.0mg/kg を順次 50 分間隔で静脈内投与し、神経節前線維刺激、両側頸動脈閉鎖及び adrenaline 投与による血圧、心拍数、による瞬膜収縮に対する影響を観察した。

結 果:2.0mg/kg 投与 20 分以内に、3 例全例が死亡した。0.2 及び 0.6mg/kg 静脈内投与では、血圧の一般レベル及び両側頸動脈閉塞誘発レベル、心拍数又は瞬膜に対して影響は認められなかった。

④ マウス及びラットの胃腸管に対する作用

i) 活性炭輸送

供試動物:CD-1 系マウス、約 6 週令、体重 19~26g、1 群雄各 10 匹

方 法:マウスを一晩絶食させた後に、検体を 0.5%CMC 液に懸濁させ、0、0.6、2.0 及び 6.0mg/kg の用量で経口投与した。45 分後に 5%薬用活性炭を経口投与し、30 分後にマウスを屠殺して活性炭輸送を観察した。

陽性対照として、Atropine sulphate を使用した。

結 果:全投与群共、統計学的に有意な変化は認められなかった。

一方、Atropine sulphate は、著明な統計学的に有意性のある腸管運動抑制を惹起した。

ii) 胃液分泌

供試動物:Wistar 系ラット、約 6 週令、体重 164~193g、1 群雄各 10 匹

方 法:ラットを一晩絶食させた後に、麻酔下で幽門部結紮を行い、検体を 0.5%CMC 液に懸濁させ、0、2.0、6.0 及び 20mg/kg の用量で、十二指腸内投与した。4 時間後にラットを屠殺して胃液を採取し、胃液量及び Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 H^+ を検査した。又、胃

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

を切開して腺胃部を検査した。

結 果:20mg/kg 投与群で 10 例中 5 例が死亡し、胃液量減少及び Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 H^+ の分泌が減少した。

2.0 及び 6.0mg/kg 投与群では、著明な影響は認められなかった。

⑤ マウスの運動協調に対する作用

供試動物:CD-1 系マウス、約 6 週令、体重 18~23g、1 群雌各 10 匹

方 法:マウスを一晩絶食させた後に、検体を 0.5%CMC 液に懸濁させて、0、0.6、2.0 及び 6.0mg/kg の用量で経口投与し、45 分後に回転棒試験を行った。

陽性対照として Mephenesin を使用した。

結 果:全投与群共、運動協調に特記すべき影響は認められなかった。

一方、Mephenesin は加速回転棒上の実行時間を、著明かつ統計学的に高い有意性をもって減少させた。

⑥ ラット及びヒトの血液に対する作用

i) 血液凝固に対する作用

供試動物:Wistar 系ラット、約 6 週令、体重 164~198g、1 群雄各 10 匹

方 法:ラットを一晩絶食させた後に、検体を 0.5%CMC 液に懸濁させて、0、2.0、6.0 及び 20mg/kg の用量で経口投与した。60 分後に尾穿刺による採血して全血凝固時間を、眼窩洞より採血してプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結 果:全投与群共、変化は認められなかった。

ii) *In vitro* における溶血作用

供試血液:3 人の健康なヒトの血液

方 法:0.9%w/v 食塩水で赤血球の 3%懸濁液を作製した。検体を 0.03、0.1、0.3、1.0mg/ml の濃度で 0.9%w/v 食塩水に懸濁させ、赤血球の 3%懸濁液と混合して溶血作用を検査した。

陽性対照として、蒸留水を使用した。

結 果:軽度ではあるが用量に相関した溶血作用が観察されたが、0.3mg/ml 以下の濃度における溶血は 1%未満であり、生物学的に意義があるとは考えられなかった。

⑦ ラットの腎機能に対する作用

供試動物:Wistar 系ラット、約 6 週令、体重 197~238g、1 群雄 8 匹

方 法:ラットを約 18 時間絶食させた後に、検体を 0.5%CMC 液に懸濁させて、0、2.0、6.0 及び 20mg/kg の用量で経口投与した。24 時間にわたって尿を採取して、尿量及び Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- (最初の 5 時間に採取した尿) の排泄量を測定した。陽性対照として

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

Frusemide を使用した。

結 果: 全投与群で尿量が統計学的に有意に減少した。Na⁺、K⁺、Cl⁻の排泄量は 20mg/kg 投与群で軽度に増加したが、有意差は認められなかった。

一方、Frusemide は、尿量及び電解質排泄を著明かつ統計学的に高い有意性で増加させた。

以上の試験結果より、本剤はラットの一般症状、イヌの呼吸及び心血管系、ラットの胃液分泌、ヒト赤血球の溶血作用及びラットの腎機能に影響を引き起こした。

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

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 Irwin 法 (ラット)	経口 (CMC)	0,6,20,60	♂4	6	20	60mg/kg 群で1例が死亡し、感情鈍麻、呼吸抑制等がみられた。20mg/kg 群で軽度の異常歩行のみが認められた。
	誘発睡眠 (マウス)	経口 (CMC)	0,0.6,2,6	♂10	6	—	全群で睡眠時間に影響はみられなかった。
	傾斜板試験 (ラット)	経口 (CMC)	0,6,20,60	♂10	20	60	60mg/kg 群で3例が死亡したが、遅延神経毒性はみられなかった。
呼吸及び 心血管系 (イス)	静脈内 (DMSO) 麻酔下	0.2→0.6→2 (漸増投与)	♀3	0.2	0.6	2.0mg/kg 投与後2例が死亡し、0.6mg/kg 以上の投与で血圧、心拍数、心機能、血流、呼吸及び心電図等に影響がみられた。	
自律神経系 (ネコ)	静脈内 (DMSO) 麻酔下	0.2→0.6→2 (漸増投与)	♂3	0.6	2	2.0mg/kg 投与後3例が死亡した。0.6mg/kg 以下の投与では血圧の一般レベル、両側頸動脈閉塞誘発レベル、心拍数、瞬膜に影響はみられなかった。	
活性炭輸送 (マウス)	経口 (CMC)	0,0.6,2,6	♂10	6	—	全群で有意な影響は認められなかった。	
胃液分泌 (ラット)	十二指腸内 (CMC) 麻酔下	0,2,6,20	♂10	6	20	20mg/kg 群で5例が死亡し、胃液量減少、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、H ⁺ の分泌が減少した。6mg/kg 以下では影響はみられなかった。	
回転棒試験 (マウス)	経口 (CMC)	0,0.6,2,6	♀10	6	—	全群で運動協調に影響は認められなかった。	
血液	凝固作用 (ラット)	経口 (CMC)	0,2,6,20	♂10	20	—	全群で著しい変化はみられなかった。
	溶血作用 (ヒト血液)	— (食塩水)	0.03,0.1, 0.3,1mg/ml	3	0.3 mg/ml	1.0 mg/ml	軽度の溶血作用が認められた。
腎機能作用 (ラット)	経口 (CMC)	0,2,6,20	♂8	—	2	全群で尿量が有意に減少し、20mg/kg 群では電解質排泄が軽度増加した。	

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

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

2. 原体混在物及び代謝物の毒性

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. 製剤

(1) 急性経口、経皮毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.52)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

試験動物:CD(Hsd/Ola:Sprague-Dawley)系ラット、約 4~7 週令、体重 雄 109~122g、

雌 105~122g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間:14 日間観察

方 法:検体を、一晚絶食させたラットに投与した。

試験項目:中毒症状及び生死を 14 日間観察し、投与前、投与 8 及び 15 日目に体重を測定し、週間体重増加量を算出した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後 5 分以内に発現 投与後 7 日に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状として、雌雄共に立毛、弓なり姿勢、よろめき歩行、嗜眠、眼瞼下垂及び四肢蒼白化が観察されたが、死亡例は認められなかった。

軽度の体重増加量の減少が数例に認められた。

肉眼的病理検査では、主要な組織器官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三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.53)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

試験動物:ICR(HSd/Ola)系マウス、約 4~7 週令、体重 雄 19~23g、雌 16~20g、

1 群雌雄各 5 匹

試験期間:14 日間観察

方法:検体を、一晩絶食させたマウスに投与した。

試験項目:中毒症状及び生死を 14 日間観察し、投与前、死亡発見時、投与 8 及び 15 日目に体重を測定し、週間体重増加量も算出した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄 1260, 3200, 5000 雌 3200, 5000, 5400
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3000(1400~ 5400) 雌 5100(3300~14900)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 30 分以内に開始 投与後 2 時間に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 5 分以内に発現 投与後 7 日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状として、雌雄共に立毛、弓なり姿勢、よろめき歩行、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、四肢蒼白化、衰弱及び振顫が観察された。

僅かな体重増加量の減少が、5000mg/kg 投与群雌 1 例で 15 日目に認められた。

肉眼的病理検査では、主要な組織器官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三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.54)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

試験動物:CD(Hsd/Ola:Sprague-Dawley)系ラット、約 7~10 週令、体重 雄 276~288g、
雌 244~254g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間:14 日間観察

方法:検体を、刈毛した腰背部に 24 時間塗布した。

試験項目:中毒症状及び生死を 14 日間観察し、適用前、8 及び 15 日目に体重を測定し、週間体重増加量も算出した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状及び適用部位の皮膚変化は観察されず、死亡例も認められなかった。

体重増加量の低下が数例で認められた。

肉眼的病理検査では、適用部位を含め主要な組織器官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三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.55)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

[組成] ピリミジフェン原体 4.0%
水、界面活性剤等 96.0%

試験動物:Sprague-Dawley 系ラット、雄約 7 週令、雌約 9 週令、体重 雄 202~228g、

雌 207~224g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間:14 日間観察

方 法:検体そのままを使用して発生機を用いてミストを発生させ、4 時間全身暴露させた。対照として清浄乾燥空気のみを通気した。

理論濃度(製剤); 8.2、16.4、24.2 mg/L

実測濃度(製剤); 0.86、2.12、2.56 mg/L

有効成分濃度; 34.33、84.70、102.57 μ g/L

暴露空気をグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、HPLC 法により実測濃度を測定した。

暴露条件;

実 際 濃 度	製剤(mg/L)			有効成分(μ g/L)		
	0.86	2.12	2.56	34.33	84.70	102.57
粒子径分布 (累積%) ¹⁾						
9.8 < (μ m)	91.7	91.4	93.4	95.1	93.0	90.3
6.0 <	77.5	75.5	73.9	82.1	73.9	67.9
3.5 <	52.2	55.1	45.0	51.7	45.8	39.7
1.55 <	17.0	23.7	7.5	10.1	9.6	7.6
0.93 <	11.9	18.8	4.9	2.6	2.1	1.4
0.52 <	9.1	9.0	3.2	0.7	0.4	0.0
質量中位径 (μ m)	2.9	2.7	3.5	3.3	3.7	4.2
呼吸可能粒子(<6 μ m)の割合 (%)	77.5	75.5	73.9	82.1	73.9	67.9
チャンバー容積 (L)	約 120					
チャンバー内通気量(L/分)	25					
暴 露 条 件	ミスト 4時間 全身暴露					

¹⁾ HPLC 法により 2 回測定した平均。

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

試験項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

体重、摂餌量及び飲水量を毎日測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施するとともに肺重量を測定し、肺重量対体重比を算出した。

更に、肺、肝及び腎の病理組織学的検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
投 与 量 (mg/L)	0.86, 2.12, 2.56
LC50 (mg/L)	雌雄とも >2.56
死亡開始時間 及び終了時間	暴露 17 分後から開始 暴露 26 分後に終了
症状発現時間 及び消失時間	暴露直後から発現 暴露 4 日後に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/L)	—

中毒症状としては、雌雄共に部分的閉眼、眼周囲の湿り、大きい呼吸動作、口から分泌物、喘ぎ及び呼吸数増加等が観察された。

全ての生存ラットは、観察期間 4 日目に正常に回復した。

0.86、2.12 及び 2.56mg/L 暴露群で、各々雌雄各 1 匹、雌 1 匹、雄 1 匹が暴露期間中に死亡した。

暴露群の体重又は体重増加率の減少が暴露 1 日目にみられたが、その後、雄の体重増加は対照群より僅かに高かった。

摂餌量及び飲水量の減少が、暴露 1 日後に認められた。

生存例の肺重量対体重比、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査とも、何ら特記すべき変化は認められなかった。

死亡例で、肺重量対体重比の増加、肺のうっ血が認められた。

死亡例の病理組織学的検査で、肺胞の浮腫及びうっ血が認められた。

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

(3) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.56)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

[組成] ピリミジフェン原体 4.0%
水、界面活性剤等 96.0%

試験動物:ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、約 12~15 週令、体重 3.0~3.4kg、1 群雄 6 匹

試験期間:4 日間観察

方 法:検体 0.5ml を刈毛した動物の腰背部(2.5cm 四方)に塗布した。

塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水で洗浄した。

観察項目:塗布終了約 30 分後、2、3 及び 4 日後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

また、一般状態を毎日観察した。

結 果:観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	投 与 後 時 間			
		30 分	2 日	3 日	4 日
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値

一般状態に変化はみられず、皮膚反応も何ら認められなかった。

以上の結果から、ピリミジフェン 4.0%ゾル剤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。

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

(4) 眼粘膜刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No.57)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

[組成] ピリミジフェン原体 4.0%
 水、界面活性剤等 96.0%

試験動物:ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、約 11~15 週令、体重 2.6~3.7kg、1 群雄 6 匹

試験期間:7 日間観察

方 法:検体 0.1ml を片目に投与し、もう一方は無処置とした。

観察項目:投与後 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省及び EPA(FIFRA)のガイドラインに従って採点した。

また、毎日一般状態を観察した。

結 果:観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	投 与 後 時 間					
		1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0
虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
結膜発赤	3	1.2(2)	0.2(1)	0	0	0	0
結膜浮腫	4	1.3(2)	0	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値、 () 認められた最高評点

一般状態、角膜及び虹彩に変化は認められなかった。

6 匹中 3 匹で陽性反応が認められた。

一過性の軽度ないしはっきりとした結膜刺激のみがみられた。

5 匹は点眼後 1 日、残りの 1 匹は点眼後 2 日に正常に回復した。

以上の結果から、ピリミジフェン 4.0%ゾル剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

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

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No.58)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度:4.0%ゾル剤(1000 倍希釈液)

[組成] ピリミジフェン原体 4.0%
 水、界面活性剤等 96.0%

試験動物:ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、約 10~13 週令、体重 2.4~3.0kg、

1 群 雄 1 匹、雌 5 匹

試験期間:7 日間観察

方 法:検体を蒸留水で 1000 倍希釈液とし 0.1ml を片目に投与し、もう一方は無処置とした。

観察項目:投与後 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省及び EPA(FIFRA)のガイドラインに従って採点した。

また、毎日一般状態を観察した。

結 果:観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	投 与 後 時 間					
		1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0
虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
結膜発赤	3	1.0(1)	0.2(1)	0	0	0	0
結膜浮腫	4	1.0(1)	0	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値、 () 認められた最高評点

一般状態、角膜及び虹彩に変化は認められなかった。

全動物で陽性反応は認められなかった。

一過性の軽微な結膜刺激のみがみられ、点眼後 1~2 日に正常に回復した。

以上の結果から、ピリミジフェン 4.0%ゾル剤(1000 倍希釈液)はウサギの眼粘膜に対して軽微な刺激性があるものと判断される。

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

(5) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.59)

試験機関 Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

[組成]	ピリミジフェン原体	4.0%
	水、界面活性剤等	96.0%

試験動物:Dunkin/Hartley 系モルモット、約 8~9 週令、体重 352~464g、1 群雌 10 匹

試験期間:惹起後 72 時間観察

方 法:【Buehler 法】

感 作;左肩部を刈毛し、検体原液約 0.5ml を浸したガーゼパッチ(2×2cm)を 6 時間貼付した。

1 週間に 1 回、計 3 回同様に行った。

誘発(惹起);右側腹部を刈毛し、最終感作の 2 週間後に検体原液及び検体の 50%v/v 蒸留水溶液約 0.5ml を浸したガーゼパッチ(2×2cm)を 6 時間貼付した。

陽性対照として、ホルマリン(感作 30%及び誘発 15%v/v 蒸留水溶液)を用いて、同様に試験を行った。

観察項目:惹起 24、48 及び 72 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、判定した。

試験開始時及び終了時に体重を測定し、毎日一般状態を観察した。

[判定基準]

紅斑及び痂皮の形成;		浮腫の形成;	
紅斑なし	0	浮腫なし	0
軽度の紅斑	1	軽度の浮腫	1
はっきりした紅斑	2	はっきりした浮腫	2
中等度の紅斑	3	中等度の浮腫	3
高度紅斑から僅かな 痂皮の形成まで	4	高度浮腫	4

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

結果:各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群				供試動物数	感作反応動物数						陽性動物数														
					24時間			48時間				72時間													
					皮膚反応評点			皮膚反応評点				皮膚反応評点													
感作	誘発	反応	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計					
検体	100% 検体	100% 検体	紅斑 浮腫	10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	0/10
	—	100% 検体	紅斑 浮腫	10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	—
	100% 検体	50% 検体	紅斑 浮腫	10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	0/10
	—	50% 検体	紅斑 浮腫	10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	—
陽性 対照	30% ホルマリン	15% ホルマリン	紅斑 浮腫	10	5	5			10/10	2	8			10/10	2	8			10/10	9	1			10/10	10/10
	蒸留水	15% ホルマリン	紅斑 浮腫	10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	10				0/10	—

検体処理群では、誘発による皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照においては全動物に明瞭な紅斑が認められた。

一般状態及び体重増加量に変化は認められなかった。

以上の結果から、ピリジフェン 4.0%ゾル剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.60)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度:4.0%ゾル剤

[組成]	ピリミジフェン	4.0%
	水、界面活性剤等	96.0%

試験動物:Hartley 系(Crj:Hartley)モルモット、6 週齢、体重 308~378g、

1 群雌 10~20 匹

試験期間:48 時間観察

方 法:【Maximization 法】

被験物質調製;

- ① フロイントの完全アジュバント(FCA)と滅菌生理的食塩水の W/O(water in oil)乳化物液
- ② 検体の滅菌生理的食塩水懸濁液又は DNCB(陽性対照物質)の流動パラフィン懸濁液
- ③ 検体の滅菌生理的食塩水懸濁液と FCA 又は DNCB の FCA 懸濁液と滅菌生理的食塩水の W/O 乳化物液

感作皮内投与;肩甲部を剪毛・剃毛(2×4cm)し、①液、検体濃度 5%の②、③液を左右 2 か所に 0.1ml ずつ皮内投与した。対照群には検体を用いず同様の処置を行った。

感作経皮貼付;感作皮内投与 7 日後に、同部位に検体原液約 0.8ml を滴下したガーゼ(2×4cm)を 48 時間閉塞貼付した。対照群には検体を用いず同様の貼付処置を行った。

誘発(惹起)経皮貼付;左右腹側部を剪毛・剃毛し、感作経皮貼付 14 日後に検体原液 0.4ml を左腹側部に 24 時間閉塞貼付(2×2cm)した。対照群にも同様の処置を行った。

一方、陽性対照物質として DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)を用い、感作皮内投与濃度を 0.1%(0.1ml)、経皮貼付濃度を感作で 1%(約 0.8g)、誘発で 0.5%(0.4g)とし同様に行った。白色ワセリンに混合して経皮貼付濃度を調製した。

観察項目:惹起経皮貼付除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

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

すべての生存動物について、感作皮内投与時及び観察終了時に体重を測定した。

また、死亡動物について肉眼的病理検査を行った。

[判定基準]	肉眼的に変化なし	0
	散在性の軽度の紅斑	1
	中等度及びび漫性の紅斑	2
	重度の紅斑及び浮腫	3

結果:各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性動物数		
				24時間			48時間					
				皮膚反応評点			皮膚反応評点					
感作	誘発		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計
検体	5+100%検体	100%検体	19*	19			0/19	19			0/19	0/19
	FCA、生食水等	100%検体	20	20			0/20	20			0/20	—
陽性 対照	0.1+1%DNCB	0.5%DNCB	10	10			10/10	10			10/10	10/10
	FCA、生食水等	0.5%DNCB	10	4	6		6/10	5	5		5/10	—

* 感作皮内投与10日後に1例死亡

検体処理群では、何ら刺激性変化は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全例に重度の紅斑及び浮腫が認められた。

検体感作群で死亡した1例の剖検所見として肺の暗赤色斑が認められた。この動物の死亡と検体投与との関連性は否定できないが、その死因は不明である。

しかし、生存動物には一般状態の異常はみられず、これら生存動物により検体の感作性を評価することは十分可能であった。

すべての生存動物の観察終了時の体重は増加していた。

以上の結果から、ピリミジフェン 4.0%ゾル剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。