

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(10) 繁殖毒性及び発生毒性

ラットにおける繁殖毒性試験

(資料 17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度： %

試験動物：Wistar Hannover (BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)) 系ラット、1 群当り雌雄各 24 匹

投与開始時週齢 4 または 5 週齢 (P 世代)、3 週齢 (F1 世代)

投与開始時体重 P 世代 雄：116～133 g、雌：89～103 g

F1 世代 雄：48～77 g、雌：45～69 g

投与期間：P 世代；投与開始から F1 児離乳後の剖検までの約 18 週間

F1 世代；離乳時から F2 児離乳後の剖検までの約 18 週間

投与方法：検体を 0、2、20 または 200 ppm の濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

表 1. 試験の概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成(10週)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認(妊娠 0 日)。	毎日一般状態及び死亡の有無確認。 体重、摂餌量を週 1 回測定。 交配 14 日前から性周期を観察。 交配状況の観察。
	交配(2週)		
	妊娠(3週)		
	出産----- 哺育(3週)		
	離乳----- 育成(10週)		
F1		継代用の各群雌雄 24 匹ずつを無作為に選抜(原則各腹から雌雄各 1 匹)。	継代用以外の児動物を屠殺し、臓器重量測定を含む剖検を実施。P 世代親動物を剖検し臓器重量測定、雄親動物の精子検査。生殖器官、下垂体、副腎、眼球及び肝臓を病理組織学的検査。F1 親動物について膣開口及び包皮分離を観察。 その他(P 世代に準ずる)
		(P 世代に準ずる) 兄妹交配を避けた。	(P 世代に準ずる)
	交配 (2週)		
F2	妊娠(3週) 出産----- 哺育(3週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる) (P 世代に準ずる) 哺育 4 日に肛門生殖突起間距離測定。 その他(P 世代に準ずる)
	離乳-----		離乳児を屠殺し、臓器重量測定を含む剖検を実施。F1 親動物は屠殺し、P 世代と同様の検査。病理組織学的検査は生殖器官、下垂体、副腎、眼球及び肝臓について実施。

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

交配及び妊娠の確認；交配は雌の発情を2週間以上膣垢像で確かめ、発情前期の日に同群内の雄と1対1で同居させた。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。妊娠は分娩及び着床痕の存在によって確認した。

繁殖性に関する指標；育成、交配、妊娠及び哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、次の指標を算出した。

性成熟 = 雄の包皮分離と雌の膣開口の日齢（F1親動物について）

発情周期長 = 交配前の2週間発情周期を観察し、発情周期の平均日数を算出

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

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

交尾成立までの日数 = 雌雄を同居後、交尾が確認されるまでの日数

受胎率（%） = $(\text{妊娠雌数} / \text{交尾を認めた雌数}) \times 100$

出産率（%） = $(\text{正常出産雌数} / \text{妊娠雌数}) \times 100$

妊娠期間 = 交尾確認日（妊娠0日）から分娩完了日（哺育0日）までの日数

着床数 = 剖検時に肉眼的に数えた着床痕数

産児数 = 哺育0日における生存児と死亡児の合計

性比 = $\text{総雄産児数} / \text{総産児数}$

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

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

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

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

哺育21日の生存率（離乳率、%）

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

肛門生殖突起間距離 = 哺育4日のF2児のみ

精子検査 = 精巣上体尾部精子の運動性、数及び形態と精巣の精子頭部数

体重及び摂餌量；雄は週1回及び剖検日に、雌は交配前は週1回、繁殖期間中は妊娠0、7、14、20日と哺育0、7、14、21日及び剖検日に、体重及び摂餌量を測定した。児動物の体重は哺育0、4、7、14及び21日に測定した。

体重増加量；雄は各測定体重と検体投与開始日体重の差として増加量を求めた。雌は、育成期間、妊娠期間及び哺育期間の各測定体重とそれぞれの期間開始日体重

(投与開始日、妊娠 0 日及び哺育 0 日の体重) の差として増加量を求めた。また、剖検日の体重増加量は検体投与開始日体重を基準とした。

病理学的検査；

剖検所見；親動物は児動物の離乳後に剖検し、所見を記録した。雌親動物全例の着床数を数えた。死亡動物、屠殺児動物（哺育 4 日に選抜されなかった新生児、F1 親動物に選抜されなかった F1 離乳児及びすべての F2 離乳児）全例についても剖検を実施した。

臓器重量；親動物の脳、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精のう（凝固腺を含む）及び前立腺（腹側葉）の重量を測定した。児動物については、各群各腹の雌雄 1 匹ずつの脳、脾臓、胸腺、肝臓及び子宮の重量を測定した。

病理組織学的検査；繁殖成績正常の対照群と高用量群の 10 組の雌雄親動物及び交尾不成立、妊娠不成立の雌雄親動物の組並びに異常出産または全哺育児死亡の雌親動物について、卵巣、卵管、子宮（角部及び頸部）、腔、精巣、精巣上体、精のう、凝固腺、前立腺、下垂体及び副腎を病理組織学的に検査した。ただし重量増加の認められた精巣については P 世代の全雄親動物、精巣上体については P 世代の対照群と高用量群の全雄親動物を病理組織学的に検査した。対照群と高用量群の F1 雌の卵巣については、原始卵胞数も計測した。また、眼球及び肝臓が標的器官であると考えられたため、すべての P 及び F1 親動物及び臓器重量測定に選抜されたすべての F1 及び F2 離乳児について、病理組織学的検査を行った。さらに雄親動物で腎臓と甲状腺の重量増加が認められたため、腎臓については対照群と高用量群を対象に、P 世代では各群雄 24 匹、F1 世代では各群雄 10 匹を検査し、甲状腺については、P 及び F1 世代のすべての雄親動物について検査した。加えて、剖検時に肉眼的異常のみられた臓器または組織についても必要に応じ病理組織学的検査を実施した。

結果：概要を表 2 に示す。

親動物

臨床症状及び死亡率；眼球混濁あるいは角膜表面粗造が 20 及び 200 ppm 投与群の雌雄に認められ、特に 200 ppm 投与群では 2 世代にわたってはほぼ全例にいずれかの所見が観察された。その他に、200 ppm 投与群の P 世代の雌で、脱毛の出現頻度が有意に増加したが、F1 世代の雌では脱毛頻度増加がみられなかったことから、検体投与に関係のない変動であると判断した。

試験期間中に動物の死亡はみられなかった。

体重；200 ppm 投与群では、雌雄の体重がいずれも 2 世代にわたって対照群の値を下

回り、雄では P 世代の投与第 17 週に、F1 世代では投与期間を通じて、統計学的に有意な差が認められた。雌については、P 世代の投与第 8 週、妊娠 14 日、哺育 7 日及び哺育 14 日の値と F1 世代の投与開始から投与第 4 週までの値が統計学的に有意に低かった。

体重増加量；雄では、200 ppm 投与群の体重増加量が対照群の値をやや下回り、P 世代で投与 0-17 週の値が、F1 世代で投与期間中のすべての値が対照群の値より統計学的に有意に低かった。雌では、200 ppm 投与群の P 世代における体重増加量が、投与第 3 週以降の育成期間と哺育 0-7 日及び哺育 0-14 日に対照群の値を統計学的に有意に下回ったほか、F1 世代では、哺育 0-7 日及び哺育 0-14 日の値に有意な低下が認められた。20 ppm 投与群の P 世代雌の哺育 0-7 日の値に有意な低値がみられたが、一時的なものであり、F1 世代ではそのような変化がみられないことから偶発的な変動と判断された。

摂餌量；雄では、F1 世代 20 ppm 投与群の投与第 14 週以降と 200 ppm 投与群の投与第 1 週、第 4 週から第 7 週まで、及び投与第 13 週以降に、それぞれ統計学的に有意な低値が認められた。投与第 1 週から第 2 週にかけて、各投与群の P または F1 世代の値に有意な高値が散見されたが、これらについては偶発的な変動と判断された。雌の摂餌量は、P 世代 20 ppm 投与群の哺育 0-7 日の値、200 ppm 投与群の哺育期間中のすべての値、及び F1 世代 2 ppm 投与群の妊娠 14-20 日の値に有意な低下がみられたが、いずれも偶発的な変動と判断された。

検体摂取量；育成期間及び繁殖期間を通じた各投与群の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) は、P 雄、F1 雄、P 雌及び F1 雌の順にそれぞれ 2 ppm 投与群で 0.126、0.142、0.202 及び 0.204、20 ppm 投与群で 1.25、1.40、2.03 及び 2.03、200 ppm 投与群で 13.1、14.6、20.4 及び 20.9 であった。

性成熟；雄の包皮分離完了日齢が 20 ppm 以上の投与群において用量依存的に遅延し、対照群との間に統計学的有意差が認められた。しかし、包皮分離完了時の体重は対照群を含む各投与群でほぼ同じであったことから、検体投与に伴う低体重が雄の性成熟を遅延させた原因であったと考えられた。念のため測定した、F2 児の肛門生殖突起間距離においても、絶対値と体重比のいずれにも検体投与の影響は認められなかった。雌の膈開口完了日齢には有意な差はみられなかった。

繁殖能力；発情周期長、正常発情周期を示す雌の出現頻度、交尾率、交尾成立までの日数、受胎率、出産率、妊娠期間及び着床数に、検体投与に関連する変化は何も認められなかった。

P 及び F1 世代の雄について実施した精子検査でも、精巣の精子頭部数と精巣上体の精子数及び運動性について、各投与群と対照群の間で統計学的有意差はみられなかった。精巣上体における正常形態精子の頻度では、P 世代 20 及び 200

ppm 投与群の値に統計学的に有意な低値が観察されたが、これらの値は対照群の 99.0%に対してそれぞれ 97.9%及び 98.1%と良好であったこと及び F1 世代では有意な差がみられなかったことから、この変動に毒性学的意義はないと判断された。

剖検；20 ppm 以上の投与群で、雌雄の親動物に眼球混濁あるいは角膜表面粗造が観察され、P 世代雄では眼球混濁の出現頻度が、並びに P 世代雌（200 ppm 投与群のみ）及び F1 世代雌雄では両所見の出現頻度が、それぞれ統計学的に有意に増加した。

臓器重量；20 ppm 以上の投与群において、いずれの世代でも相対重量が増加した雌雄の肝臓及び雄の腎臓、P 世代で相対重量が増加した雄の甲状腺、F1 世代で相対重量が増加した雌雄の副腎は、用量反応関係が認められることから検体投与に起因した変化であると考えられた。以上の他、F1 世代の 20 または 200 ppm 投与群でみられた雌雄の脳、雄の下垂体及び雄の脾臓にみられた絶対重量の有意な低値は、体重低下に関連した変動であると判断された。また、精巣、精巣上体及び精囊についても各投与群で相対重量が増加し、しばしば統計学的有意差がみられたが、繁殖成績に異常はみられず、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

病理組織学的所見；肝臓の検査では、いずれの世代においても 20 ppm 以上の投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が観察され、その出現頻度は統計学的に有意に高かった。しかし、この変化は毒性的な変化ではなく、生理学的な薬物代謝反応による変化と考えられることから、肝臓にみられた一連の変化は被験物質投与に対する適応変化であると考え、悪影響ではないと判断した。雌雄の眼球では、肉眼的に眼球混濁あるいは角膜表面粗造が観察された症例がいずれも角膜炎と診断され、20 及び 200 ppm 投与群における出現頻度は、雌雄のいずれの世代においても対照群より統計学的に有意に高かった。雄の甲状腺では、P 及び F1 世代の 20 ppm 以上の投与群でコロイド変性、P 世代の 20 ppm 以上の投与群で濾胞上皮細胞肥大が統計学的に有意な増加を示した。雄の腎臓では、F1 世代 200 ppm 投与群に慢性腎症（2/12 匹）が認められ、検体投与の影響と判断された。その他、雄の臓器重量で検体投与との関連が疑われた精巣、精巣上体、精囊・凝固腺については重量増加の原因と考えられるような異常は何もみられなかった。上述の臓器に加え、対照群と高用量群の選抜個体を対象として雌雄の動物の生殖器官、下垂体及び副腎について病理組織学的検査を実施したが、いずれの世代においても、これらの臓器に検体投与との関連を疑う所見はみられなかった。

卵胞数；F1 世代雌親動物の原始卵胞数は対照群と 200 ppm 投与群でほぼ同じであった。

児動物

産児数、性比、肛門生殖突起間距離及び生存率では、いずれの世代においても各投与群と対照群の値はほぼ同じであり、検体投与に起因すると考えられる臨床症状もみられなかった。

体重；20 ppm 投与群では、哺育期後半における雌雄の F1 哺育児の体重が、対照群の値より有意に低かった。F2 哺育児の体重には対照群との有意差は認められなかった。200 ppm 投与群における F1 及び F2 哺育児の体重は、雌雄いずれもが哺育期間を通じて対照群の値を下回り、哺育 7 日以降の値には統計学的有意差が認められた。

剖検；離乳児の剖検では、200 ppm 投与群の F1 及び F2 児で、観察した 132 例及び 160 例中、眼球混濁がそれぞれ 22 例及び 36 例、角膜表面粗造が 7 例及び 36 例観察された。20 ppm 以下の投与群ではこれらの異常は 1 例もみられなかった。また、腎盂拡張が対照群を含む各群の F1 及び F2 離乳児に観察され、200 ppm 投与群の F2 離乳児における出現頻度には、対照群と比較して統計学的有意差が認められた。

臓器重量；各投与群雌雄の F1 及び F2 離乳児で肝臓重量増加が認められ、相対重量では用量相関性が明らかであった。対照群との差は、F1 世代で雌雄とも 20 ppm 以上の投与群で、F2 世代では雌雄ともすべての投与群で統計学的に有意であった。しかし、肝臓の病理組織学的検査の結果、いずれの投与群においても検体投与に起因すると考えられる所見は何もみられなかったことから、この肝臓重量増加は検体投与に対する適応反応であり、毒性学的意義は乏しいと判断した。また、20 ppm 以上の投与群における雌雄の F1 及び F2 離乳児では、脳、脾臓または胸腺の絶対重量にしばしば有意な低値がみられたが、相対重量はいずれも対照群の値とほぼ同じかむしろ有意に上回るものであったことから、低体重に起因した変動であると考えられた。

病理組織学的所見；20 ppm 以上の投与群で眼球に角膜炎が認められ、20 ppm 投与群の F1 雄離乳児と 200 ppm 投与群の雌雄の F1 及び F2 離乳児における出現頻度が対照群より有意に高かった。

以上の結果から、親動物の眼球病変、体重の低値ないし体重増加抑制、摂餌量減少、臓器重量増加及び病理組織学的変化並びに児動物の体重の低値、眼球病変及び剖検所見から、検体の無毒性量は 2 ppm (P 世代：雄 0.126 mg/kg/H、雌 0.202 mg/kg/日、F1 世代：雄 0.142 mg/kg/日、雌 0.204 mg/kg/日) であると結論される。

また、親動物の繁殖能力に関しては、200 ppm (P 世代：雄 13.1 mg/kg/H、雌 20.4 mg/kg/日、F1 世代：雄 14.6 mg/kg/日、雌 20.9 mg/kg/日) においても毒性影響はみられなかった。

表 2. 結果の概要

1. 親動物の臨床症状

性	世代	期間	症状	投与量(ppm)			
				0	2	20	200
雄	親:P	育成	眼球混濁	0/24	0/24	↑6/24	↑20/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	0/24	0/24
		繁殖	眼球混濁	0/24	0/24	↑8/24	↑23/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	3/24	2/24
	親:F1	育成	眼球混濁	0/24	0/24	↑17/24	↑24/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	↑7/24	↑5/24
		繁殖	眼球混濁	0/24	0/24	↑17/24	↑24/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	↑15/24	↑5/24
雌	親:P	育成	眼球混濁	0/24	0/24	4/24	↑24/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	1/24	3/24
			脱毛	0/24	2/24	0/24	↑6/24
		繁殖 (交配・妊娠)	眼球混濁	0/24	0/24	↑5/24	↑23/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	3/24	2/24
			脱毛	0/24	3/24	0/24	↑9/24
		繁殖 (哺育・離乳 後)	眼球混濁	0/24	0/24	↑17/24	↑24/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	↑5/24	↑14/24
			脱毛	0/24	3/24	1/24	↑5/24
	親:F1	育成	眼球混濁	0/24	0/24	↑9/24	↑24/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	↑6/24	↑8/24
			脱毛	4/24	3/24	1/24	0/24
		繁殖 (交配・妊娠)	眼球混濁	0/24	0/24	↑10/24	↑24/24
			角膜表面粗造	0/24	0/24	↑11/24	↑9/24
			脱毛	4/24	4/24	2/24	2/24
		繁殖 (哺育・離乳 後)	眼球混濁	0/24	0/24	↑18/24	↑23/24
角膜表面粗造	0/24		0/24	↑16/24	↑7/24		
脱毛	0/24		2/24	3/24	2/24		

表中の数字は、臨床症状を示した動物数/検査動物数を表す。

Fisherの直接確率計算法: ↑↓ p≤0.05、↑↓ p≤0.01、↑↓ p≤0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 結果の概要 (つづき)

2. 親動物の死亡、体重、体重増加量、摂餌量、検体摂取量

世代		親 : P				親 : F1			
投与量 (ppm)		0	2	20	200	0	2	20	200
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
死亡	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	雄	—	有意差なし	有意差なし	第 17 週↓	—	有意差なし	有意差なし	第 0 週-最終↓
	雌	—	有意差なし	有意差なし	第 8 週↓, 妊娠 14 日↓, 哺育 7, 14 日↓	—	有意差なし	有意差なし	第 0, 1 週↓, 第 2, 3, 4 週↓
体重増加量	雄	—	有意差なし	有意差なし	第 17 週↓	—	有意差なし	有意差なし	第 1 週-最終↓
	雌	—	有意差なし	哺育 7 日↓	第 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 週↓, 哺育 7, 14 日↓	—	有意差なし	有意差なし	哺育 7 日↓, 哺育 14 日↓
摂餌量	雄	—	第 1 週↑	有意差なし	第 1, 2 週↑	—	第 1 週↑	第 1 週↑, 第 14 週↓, 第 15, 16, 17 週↓	第 1 週↓, 第 4 週↓, 第 5, 6 週↓, 第 7 週↓, 第 13 週↓, 第 14, 15, 16, 17 週↓
	雌	—	有意差なし	哺育 0-7 日↓	哺育 0-7, 7-14, 14-21 日↓	—	妊娠 14-20 日↓	有意差なし	有意差なし
a 検体摂取量	雄	—	0.126	1.25	13.1	—	0.142	1.40	14.6
	雌	—	0.202	2.03	20.4	—	0.204	2.03	20.9

a : mg/kg 体重/日

一元配置分散分析後の Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定後の Dunnett 型多重比較検定 : 体重、体重増加量、摂餌量 ↑↓ p ≤ 0.05, ↑↓ p ≤ 0.01

表 2. 結果の概要 (つづき)

3. 親動物の性成熟、交配結果、精子検査

		世代	親 : P				親 : F1			
			0	2	20	200	0	2	20	200
		投与量 (ppm)	0	2	20	200	0	2	20	200
雄	包皮分離日齢(日) ^a	—	—	—	—	41.2	41.5	↑42.8	↑44.4	
	包皮分離時体重(g) ^a	—	—	—	—	175	180	178	173	
	交尾率 <%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/24 <95.8>	
	精子頭部数 /精巢 (x10 ⁶) ^{a,b}	211	224	221	223	214	211	223	206	
		134	135	134	137	128	123	127	125	
	精子数/精巢上体 尾部 (x10 ⁶) ^{a,b}	146	141	146	133	131	133	136	127	
		597	574	591	565	562	576	585	578	
運動性精子率(%)	93.4	91.1	91.9	94.2	90.4	93.1	91.0	90.0		
正常形態精子率(%)	99.0	98.6	↓97.9	↓98.1	98.4	98.0	97.7	97.7		
親動物	陰開口日齢(日) ^a	—	—	—	—	31.6	31.6	31.0	32.8	
	陰開口時体重(g) ^a	—	—	—	—	97	100	93	96	
	発情周期長(日) ^a	4.1	4.1	4.1	4.0	4.0	4.1	4.2	4.2	
	正常性周期雌率 <%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	
	交尾成立までの 日数 ^a	1.2	1.2	1.1	1.0	1.2	1.0	1.6	1.7	
	雌	交尾率 <%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		受胎率 <%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/24 <95.8>	23/24 <95.8>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	22/24 <91.7>	21/24 <87.5>
出産率 <%>		24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/23 <100.0>	23/23 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	22/22 <100.0>	20/21 <95.2>	
妊娠期間(日) ^a		22.1	22.1	22.1	22.2	22.1	22.1	22.2	22.1	
着床数 ^a		12.3	12.8	12.2	12.1	11.2	11.9	12.7	10.9	

a: 平均値

b: 上段は全精子(頭部)数、下段は精巢または精巢上体尾部 1g 当りの精子(頭部)数

一元配置分散分析後の Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定後の Dunnett 型多重比較検定; 性成熟(包皮分離及び陰開口)、体重、精子(頭部)数、運動性精子率、正常形態精子率、発情周期長、交尾成立までの日数、妊娠期間、着床数

↑↓ p ≤ 0.05、↑↑↓ p ≤ 0.01

Fisher の直接確率計算法: 交尾率、正常性周期雌率、受胎率、出産率

↑↓ p < 0.05、↑↑↓ p < 0.01、↑↑↓ p ≤ 0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 結果の概要 (つづき)

4. 親動物の臓器重量

世代		親 : P				親 : F1			
投与量(ppm)		0	2	20	200	0	2	20	200
雄	雄体重(g)	437	416	421	407	450	446	430	↓389
	脳 : A(mg)	2063	2043	2029	2029	2069	2057	↓1987	↓1909
	R(%)	0.476	0.494	0.486	0.502	0.462	0.465	0.465	↑0.495
	下垂体 : A(mg)	10.7	10.3	10.8	10.2	10.5	10.0	10.3	↓9.0
	肝臓 : A(mg)	13402	13401	↑15415	↑16110	14280	15126	15695	15374
	R(%)	3.10	3.22	↑3.66	↑3.96	3.17	3.40	↑3.65	↑3.95
	副腎 : A(mg)	31.7	30.3	32.7	30.9	31.1	30.9	↑34.8	32.4
	R(%)	0.00728	0.00729	0.00781	0.00764	0.00695	0.00695	↑0.00813	↑0.00837
	腎臓 : A(mg)	1207	1194	1256	↑1315	1244	1231	1299	1358
	R(%)	0.277	0.287	↑0.299	↑0.324	0.277	0.277	↑0.302	↑0.349
	精巣 : R(%)	0.399	↑0.440	↑0.437	↑0.446	0.411	0.425	↑0.451	↑0.468
	精巣上体 : R(%)	0.140	0.150	↑0.151	↑0.152	0.139	0.143	0.149	↑0.159
	精嚢 : R(%)	0.436	0.440	0.471	0.455	0.398	0.407	0.440	↑0.476
	脾臓 : A(mg)	702	696	723	715	742	703	700	↓643
	甲状腺 : A(mg)	21.4	22.3	29.3	↑30.7	25.9	23.0	27.7	23.7
R(%)	0.00494	0.00545	↑0.00697	↑0.00748	0.00583	0.00521	0.00651	0.00611	
雌	雌体重(g)	245	252	247	239	268	261	268	268
	脳 : A(mg)	1851	1891	1822	1841	1893	1871	↓1823	↓1768
	R(%)	0.756	0.753	0.742	0.775	0.707	0.721	0.687	↓0.664
	肝臓 : A(mg)	10775	↑11819	↑11853	11621	11864	12123	12721	12996
	R(%)	4.39	4.68	↑4.80	↑4.87	4.42	4.64	↑4.73	↑4.84
	副腎 : A(mg)	41.5	42.3	44.2	42.6	42.8	43.4	↑46.9	46.1
	R(%)	0.01693	0.01680	0.01799	0.01790	0.01596	0.01666	↑0.01758	↑0.01724

表中の値は平均値

A : 絶対重量 R : 相対重量 (体重比)

一元配置分散分析後の Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定後の Dunnett 型多重比較検定 :

↑↓ p ≤ 0.05、↑↓ p ≤ 0.01

表 2. 結果の概要 (つづき)

5. 親動物の剖検所見、病理組織所見、卵胞数

検査	性	世代	親 : P				親 : F1			
		投与量(ppm)	0	2	20	200	0	2	20	200
剖検	雄	検査動物数	24(0)	24(0)	23(1)	23(1)	24(0)	24(0)	22(2)	19(5)
		眼球 : 混濁	0(-)	0(-)	↑5(1)	↑21(1)	0(-)	0(-)	↑7(1)	↑16(5)
		角膜表面粗造	0(-)	0(-)	1(0)	2(0)	0(-)	0(-)	↑11(0)	↑5(0)
	雌	検査動物数	24(0)	24(0)	23(1)	23(1)	24(0)	23(1)	22(2)	20(4)
		眼球 : 混濁	0(-)	0(-)	2(0)	↑13(0)	0(-)	0(0)	↑5(0)	↑15(3)
		角膜表面粗造	0(-)	0(-)	2(0)	↑12(1)	0(-)	0(0)	↑7(0)	↑6(1)
病理組織	雄	検査動物数	24(0)	24(0)	23(1)	23(1)	24(0)	24(0)	22(2)	19(5)
		肝臓 : 小葉中心性 肝細胞肥大	0(-)	0(-)	↑13(0)	↑21(1)	0(-)	0(-)	↑13(2)	↑16(4)
		甲状腺 :								
		大型濾胞増加	1(-)	2(-)	5(0)	↑7(0)	2(-)	2(-)	0(0)	2(1)
		コロイド変性	2(-)	6(-)	↑17(1)	↑22(1)	0(-)	2(-)	↑12(1)	↑15(2)
		濾胞上皮細胞肥大	0(-)	0(-)	↑5(0)	↑9(1)	0(-)	0(-)	0(0)	3(0)
	眼球 : 角膜炎	0(-)	0(-)	↑7(0)	↑22(1)	0(-)	0(-)	↑16(1)	↑19(5)	
	雌	検査動物数	24(0)	1(0)	0(0)	23(1)	11(0)	2(0)	2(0)	12(1)
		腎臓 : 慢性腎症	0(-)	0(-)	-(-)	0(0)	0(-)	0(-)	0(-)	2(0)
		検査動物数	24(0)	24(0)	23(1)	23(1)	24(0)	23(1)	22(2)	20(4)
眼球 : 角膜炎		0(-)	0(-)	↑17(1)	↑23(1)	0(-)	0(0)	↑18(1)	↑20(4)	
卵胞	雌	原始卵胞数(平均値)	-	-	-	-	185	-	-	189

() : 離乳児のいなかった動物。統計検定は行わず。

Fisher の直接確率計算法 : 剖検所見、病理組織所見

↑↓ $p \leq 0.05$ 、↑↑↓ $p \leq 0.01$ 、↑↑↑↓ $p \leq 0.001$

F 検定後の Student *t* 検定または Aspin-Welch 検定 : 原始卵胞数

↑↓ $p \leq 0.05$ 、↑↑↓ $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 結果の概要 (つづき)

6. 児動物の産児数、性比、臨床症状、肛門生殖突起間距離、生存率、体重

世代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2					
投与量 (ppm)		0	2	20	200	0	2	20	200		
児動物	産児数 ^a	11.5	12.2	11.6	11.1	10.4	11.3	11.6	10.8		
	性比(雄数/産児数)	0.480	0.486	0.485	0.469	0.469	0.452	0.455	0.488		
	臨床症状	—	検体投与に起因する異常なし				—	検体投与に起因する異常なし			
	肛門生殖突起間距離 ^a	雄	絶対 ^b	—	—	—	—	4.74	4.87	4.83	4.85
			相対 ^c	—	—	—	—	0.213	0.220	0.220	0.224
		雌	絶対 ^b	—	—	—	—	2.22	2.35	2.25	2.22
			相対 ^c	—	—	—	—	0.101	0.108	0.104	0.103
	生存率 (%) ^a	率	哺育 0 日	100.0	98.9	99.6	99.2	100.0	100.0	99.7	98.7
			哺育 4 日	99.4	99.7	98.5	98.6	98.8	95.8	99.6	99.4
			哺育 7 日	100.0	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	99.4	100.0
			哺育 14 日	100.0	97.9	100.0	100.0	100.0	100.0	99.4	100.0
			哺育 21 日	100.0	97.9	99.5	100.0	100.0	100.0	99.4	100.0
	体重(g) ^a										
	雄	生後 0 日	5.9	5.8	5.9	5.7	6.2	6.0	6.1	5.9	
		生後 4 日	10.5	10.1	10.3	↓9.7	11.2	11.0	10.9	10.3	
生後 7 日		17.2	16.6	16.8	↓15.6	17.8	17.7	17.4	↓16.3		
生後 14 日		35.9	35.2	34.5	↓31.7	36.7	36.5	35.2	↓32.8		
生後 21 日		56.4	56.1	↓53.9	↓48.5	56.9	57.4	54.6	↓49.5		
雌	生後 0 日	5.6	5.5	5.6	5.5	5.8	5.7	5.7	5.6		
	生後 4 日	10.2	9.9	9.8	9.6	10.9	10.7	10.5	10.1		
	生後 7 日	16.9	16.3	16.0	↓15.4	17.3	17.2	16.8	↓15.9		
	生後 14 日	35.1	34.4	↓33.1	↓31.2	35.8	35.6	34.3	↓32.3		
	生後 21 日	54.5	53.7	↓51.5	↓47.1	54.8	55.1	52.8	↓48.3		

a: 平均値

b: 絶対値 = 肛門生殖突起間距離 (mm)

c: 相対値 = 肛門生殖突起間距離 (mm) ÷ (体重(g) × 1000)^{1/3}

一元配置分散分析後の Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定後の Dunnett 型多重比較検定: 産

児数、肛門生殖突起間距離、生存率、体重 ↑↓ p ≤ 0.05、↑↓ p ≤ 0.01

Fisher の直接確率計算法: 性比 ↑↓ p ≤ 0.05、↑↓ p ≤ 0.01、↑↓ p ≤ 0.001

Mann-Whitney U 検定: 臨床症状 ↑↓ p < 0.05、↑↓ p ≤ 0.01

表 2. 結果の概要 (つづき)

7. 児動物の臓器重量、剖検所見、病理組織所見

世代		児 : F1				児 : F2				
投与量(ppm)		0	2	20	200	0	2	20	200	
臓器重量	雄	雄体重(g)	80	80	78	↓69	80	83	78	↓70
		脳 : A(mg)	1543	1536	↓1502	↓1449	1534	1539	↓1465	↓1449
		R(%)	1.94	1.92	1.94	↑2.11	1.94	↓1.86	1.89	2.07
		脾臓 : A(mg)	303	308	294	↓255	301	327	287	↓262
		胸腺 : A(mg)	286	289	262	↓255	276	289	254	↓246
		肝臓 : A(mg)	3131	3317	3286	3022	3073	↑3486	↑3385	3045
		R(%)	3.93	4.14	↑4.21	↑4.39	3.86	↑4.21	↑4.32	↑4.32
	雌	雌体重(g)	75	74	↓72	↓64	74	77	72	↓67
		脳 : A(mg)	1488	1476	↓1450	↓1395	1479	1478	↓1422	↓1404
		R(%)	2.00	1.99	2.03	↑2.17	2.00	1.92	1.99	↑2.10
		脾臓 : A(mg)	274	263	249	↓237	264	280	245	↓230
		胸腺 : A(mg)	278	268	↓255	↓247	260	269	240	242
		肝臓 : A(mg)	2947	2997	2986	↓2734	2878	↑3155	3050	2911
		R(%)	3.94	4.03	↑4.17	↑4.25	3.87	↑4.09	↑4.23	↑4.33
剖検所見 :										
①0-4日齢児の剖検;有意差のある所見なし										
②26日齢での剖検 (頻度は哺育5日以降に死亡した児を含む)										
腎盂拡張		9/141	10/140	15/134	12/132	13/176	9/181	12/174	↑36/160	
眼球混濁		0/141	0/140	0/134	↑22/132	0/176	0/181	0/174	↑36/160	
角膜表面粗造		0/141	0/140	0/134	7/132	0/176	0/181	0/174	↑36/160	
病理組織所見 : 臓器重量測定児について実施										
眼球角膜炎	雄	0/23	0/23	↑6/22	↑20/23	0/24	0/23	0/22	↑17/20	
	雌	0/24	0/24	3/23	↑18/21	0/24	0/23	1/22	↑14/20	

a : 平均値

A : 絶対重量 R : 相対重量 (体重比)

一元配置分散分析後の Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定後の Dunnett 型多重比較検定 : 体重、臓器重量 ↑↓ p<0.05、↑↓ p≤0.01

Mann-Whitney U 検定 : 剖検所見 ↑↓ p<0.05、↑↓ p≤0.01

Fisher の直接確率計算法 : 病理組織所見 ↑↓ p<0.05、↑↓ p≤0.01、0/0 p≤0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ラットにおける催奇形性試験

(資料 18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：Wistar Hannover (BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)) 系ラット、13 週齢 (交配開始時)、
1 群当り交尾成立雌 24 匹

投与期間：妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間
(2005 年 6 月 23 日～2005 年 7 月 12 日、交配 7 日間)

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1、30 及び 1000 mg/kg 体重/
日の投与量で、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間毎日 1 回ほぼ同時刻に、10 ml/kg
体重の容量で胃ゾンデを用いて強制経口投与した (膣栓または膣垢中精子の確認日を妊娠 0 日とした)。

投与用量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；試験期間 (妊娠 0～20 日) 中、一般状態及び死亡について毎日少なくとも 1 回
(投与期間中は投与の前と後の 2 回) 観察して所見を記録した。各動物の体重
を妊娠 0、3 日及び妊娠 6 日から 20 日まで毎日測定した。妊娠 20 日の体重から
妊娠子宮重量を減じたものを補正体重とした。妊娠 3 日以降の各体重値から妊
娠 0 日の体重値を減じて体重増加量を算出した。さらに、妊娠 6 日から 20 日
の間の体重増加量を算出した。また、妊娠 0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、
15～18 及び 18～20 日の各測定日間について各個体の 1 日当りの摂餌量 (g/rat/
日) を算出した。妊娠 20 日に、母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉
眼による病理学的変化について調べた。卵巣と子宮を摘出して、卵巣について

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

は妊娠黄体数を、子宮については妊娠子宮重量、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数及び胎盤重量を記録した。肉眼的に受胎産物が認められなかった子宮を10%硫化アンモニウム水溶液で染色し、着床の有無を検査した。

胎 児；各生存胎児の体重を測定し、性の判定と外表異常検査を実施した。各腹約半数の胎児をブアン液で固定した後、内部器官の異常・変異について調べた。頭部は Wilson の粗大切片法、胸部は西村の顕微解剖法に準じて検査した。各腹の残り約半数の胎児は、70%エタノールで固定した後、アリザリンレッド S とアルシアンブルーで骨・軟骨の二重染色を施して、骨格の異常・変異について検査した。

結 果：概要を次頁以降の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

母動物；

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	1	30	1000		
I 群当り交尾確認雌数	24	24	24	24		
妊娠雌数	23	24	22	23		
不妊雌数	1	0	2	1		
死亡雌数	0	0	0	0		
一般状態	—	影響なし	影響なし	外尿道口周囲被毛汚染 21/24 匹(妊娠 7-20 日,含む不妊 1 匹) 脱毛 9/24 匹(妊娠 10-20 日,含む不妊 1 匹)		
体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
体重増加量	—	有意差なし	↓妊娠 0-10, 0-12 日	↓妊娠 0-10, 0-13 日 ↓妊娠 0-11, 0-12, 0-14, 0-15, 0-16, 0-17, 0-18, 0-19, 0-20 日, 妊娠 6-20 日		
摂餌量	—	有意差なし	有意差なし	↓妊娠 6-9 日		
剖検所見	—	影響なし	影響なし	脱毛 9/24 匹 (含む不妊 1 匹)		
妊娠子宮重量 ^a (g)	54.6	53.4	51.6	49.6		
補正体重 ^a (g)	270.4	271.6	263.7	256.9		
着床所見	検査母動物数	23	24	22	23	
	全胚吸収の腹数	0	0	0	0	
	生存胎児のある腹数	23	24	22	23	
	黄体数 ^a	12.6	12.5	12.3	12.9	
	着床数 ^a	11.8	11.5	11.5	12.1	
	着床率 (%) ^a	92.6	91.5	94.0	94.0	
	早期胚吸収数 ^a	0.9	0.6	0.6	0.7	
	後期胚吸収数 ^a	0.0	0.0	0.0	0.0	
	胚・胎児死亡率 (%) ^a	8.2	5.9	5.9	6.6	
	生存胎児数 ^a	10.9	10.8	10.9	11.3	
	胎児生存率 (%) ^a	91.8	94.1	94.1	93.4	
	胎児性比 ^a	0.504	0.483	0.508	0.539	
	胎児体重 ^a (g)	雄	3.327	3.268	↓3.050	↓2.765
		雌	3.160	3.079	↓2.905	↓2.659
胎盤重量 ^a (g)	0.453	0.464	0.481	0.425		

^a 平均

着床率 (%) = (着床数/妊娠黄体数) × 100

早期胚吸収 = 着床痕+胎盤遺残、後期胚吸収 = 浸軟胎児+死亡満期胎児

胚・胎児死亡率 (%) = (死亡胚・胎児数/着床数) × 100

胎児生存率 (%) = (生存胎児数/着床数) × 100

性比 = 雄生存胎児数/生存胎児数

Bartlett 検定後の一元配置分散分析法と Dunnett の検定法もしくは Kruskal-Wallis の検定法と Mann-Whitney の U 検定法；母動物体重、補正体重、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数、胎児体重、胎盤重量

Wilcoxon の順位と検定：着床率、胎児生存率、胚・胎児死亡率、胎児性比

↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児；

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	1	30	1000
外表異常：				
検査胎児（腹）数	250 (23)	260 (24)	240 (22)	261 (23)
外表異常のある胎児（腹）数 [腹毎の異常胎児出現率・%]	1 (1) [1.45]	1 (1) [0.52]	2 (2) [0.70]	2 (2) [0.76]
矮小体 [腹毎の胎児出現率・%]	1 (1) [1.45]	1 (1) [0.52]	2 (2) [0.70]	2 (2) [0.76]
内臓異常：				
検査胎児（腹）数	119 (23)	125 (24)	114 (22)	125 (23)
内臓異常のある胎児（腹）数 [腹毎の異常胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]
内臓変異：				
検査胎児（腹）数	119 (23)	125 (24)	114 (22)	125 (23)
内臓変異のある胎児（腹）数 [腹毎の変異胎児出現率・%]	35 (19) [33.94]	29 (19) [25.51]	27 (17) [25.07]	43 (20) [33.56]
胸腺頸部残留 [腹毎の胎児出現率・%]	3 (3) [1.97]	4 (4) [3.40]	2 (2) [1.82]	0 (0) [0.00]
腎盂拡張 [腹毎の胎児出現率・%]	10 (9) [14.82]	10 (7) [9.35]	19 (12) [16.84]	20 (12) [15.15]
尿管拡張 [腹毎の胎児出現率・%]	2 (2) [1.45]	2 (2) [1.29]	3 (3) [2.73]	7 (4) [5.22]
左側臍動脈 [腹毎の胎児出現率・%]	25 (14) [19.12]	18 (15) [15.33]	11 (9) [10.80]	30 (16) [23.49]
骨格異常：				
検査胎児（腹）数	131 (23)	135 (24)	126 (22)	136 (23)
骨格異常のある胎児（腹）数 [腹毎の異常胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.72]
頸椎椎体分離 [腹毎の胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.72]

Wilcoxon の順位和検定：異常または変異を認めた胎児の出現率（腹単位）

Fisher の正確検定（直接確率計算法）：異常及び変異のみられた胎児を持つ腹の頻度統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児（続き）；

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	1	30	1000
骨格変異：				
検査胎児（腹）数	131 (23)	135 (24)	126 (22)	136 (23)
骨格変異のある胎児（腹）数 [腹毎の変異胎児出現率・%]	56 (20) [41.01]	70 (20) [52.05]	89 (22) [▲71.59]	109 (22) [▲80.44]
胸椎椎体化骨核分離 [腹毎の胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.52]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]
胸椎椎体化骨核歪鈴型 [腹毎の胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.60]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]
胸椎椎体未化骨 [腹毎の胎児出現率・%]	1 (1) [2.17]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.65]	1 (1) [0.62]
腰椎椎体未化骨 [腹毎の胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.65]	0 (0) [0.00]
7 腰椎 [腹毎の胎児出現率・%]	0 (0) [0.00]	1 (1) [0.52]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]
頸肋 [腹毎の胎児出現率・%]	1 (1) [0.72]	1 (1) [0.83]	0 (0) [0.00]	5 (5) [3.67]
腰肋 [腹毎の胎児出現率・%]	51 (18) [37.70]	55 (20) [41.67]	77 (21) [▲61.23]	66 (21) [46.46]
第 14 肋骨 [腹毎の胎児出現率・%]	3 (3) [1.97]	14 (8) [9.86]	12 (7) [10.36]	37 (▲15) [▲29.69]
波状肋骨 [腹毎の胎児出現率・%]	1 (1) [0.62]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	3 (2) [2.07]
仙椎腰椎化 [腹毎の胎児出現率・%]	2 (1) [1.24]	8 (6) [5.78]	9 (▲7) [▲6.41]	8 (6) [5.51]
胸骨分節分離 [腹毎の胎児出現率・%]	1 (1) [0.62]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]
胸骨分節非対称 [腹毎の胎児出現率・%]	2 (2) [1.35]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]	0 (0) [0.00]

Wilcoxon の順位和検定：変異を認めた胎児の出現率（腹単位）

Fisher の正確検定（直接確率計算法）：変異のみられた胎児を持つ腹の頻度

↑↓ P ≤ 0.05、▲◆ P ≤ 0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり

胎児（続き）；

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	1	30	1000
化骨数 ^a ：				
検査胎児（腹）数	131 (23)	135 (24)	126 (22)	136 (23)
椎骨椎体				
頸椎	3.4±1.5	3.3±1.2	↓1.9±1.4	↓0.9±0.5
胸椎	13.0±0.1	13.1±0.2	13.1±0.2	↑13.3±0.3
腰椎	6.0±0.0	6.0±0.0	6.0±0.1	6.0±0.0
仙尾椎	7.2±1.0	7.2±0.6	↓6.3±1.1	↓6.0±0.7
合計	29.6±2.4	29.6±1.6	↓27.2±2.2	↓26.2±1.0
胸骨分節	5.4±1.0	5.5±0.4	↓4.8±0.9	↓4.3±0.6
中手骨				
右	3.1±0.4	3.1±0.1	↓2.9±0.2	3.0±0.1
左	3.0±0.4	3.0±0.2	2.9±0.2	3.0±0.1
合計	6.1±0.8	6.1±0.3	↓5.9±0.3	6.0±0.2
中足骨				
右	3.9±0.4	4.0±0.1	↓3.7±0.5	↓3.8±0.2
左	3.8±0.5	3.9±0.1	3.7±0.5	↓3.8±0.2
合計	7.7±0.9	7.9±0.2	7.4±0.9	↓7.6±0.3

^a 腹毎の平均値±標準偏差

Mann-Whitney の U 検定： ↑↓ P≤0.05、 ↑↓ P≤0.01

母動物の一般状態で検体投与に関連する変化として、1000 mg/kg/日群でのみ外尿道口周囲被毛汚染及び脱毛が観察された。母動物の 30mg/kg 日群では妊娠 0-10 日及び 0-12 日の体重増加量が、1000mg/kg/日群では妊娠 0-10 日から 0-20 日まで及び投与期間中（妊娠 6-20 日）の体重増加量および妊娠 6-9 日目の摂餌量が対照群に比べ有意に減少した。

妊娠 20 日の剖検時における卵巣と子宮内容の検査では、妊娠子宮重量、妊娠黄体数、着床数、着床率、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率、生存胎児数、胎児生存率、胎児の性比及び胎盤重量に、いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。30 及び 1000 mg/kg/日群の胎児体重に、雌雄とも有意な低値が認められた。母動物の剖検では、1000mg/kg 群の脱毛を除きいずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

生存胎児の外表検査並びに内部器官・組織検査では、いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。生存胎児の骨格検査における骨格異常にも、いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。一方、骨格変異に関しては、30 mg/kg/日群で腰肋の胎児出現率並びに仙椎腰椎化の胎児出現率及び腹の頻度が、1000 mg/kg/日群では第 14 肋骨の胎児出現率及び腹の頻度が有意に増加した。これらの投与群では骨格変異胎児総出現率の増加も認められた。これらの変異のうち、腰肋と第 14 肋骨は、過剰

肋骨の出現を見かけの上で胸椎数の増加を伴うか否かによって便宜的に区分したものであることから、30及び1000 mg/kg/日群では本質的に同じ範疇に入る変異の出現率が増加したと考えられる。胎児の化骨進行度については、30及び1000 mg/kg/日群で頸椎椎体、仙尾椎椎体、総椎体、胸骨分節並びに中手骨又は中足骨の化骨数に有意な低下がみられ、胎児体重の低値に関連した変化と考えられた。また、1000 mg/kg/日群では第14肋骨の胎児出現率の増加を反映して、胸椎椎体化骨数に有意な増加がみられた。

以上の結果から、検体の30及び1000 mg/kg/Hの用量は、母動物に対して体重増加を抑制し、胎児に対しては成長を抑制し、骨格変異胎児出現率の増加がみられる用量であると考えられた。さらに1000 mg/kg/日の用量は、母動物の一般状態の変化及び摂餌量の低値もみられる用量である。しかし、いずれの用量においても奇形胎児出現率の増加は認められなかった。

したがって、本検体の無毒性量は、ラットの母動物及び胎児に対して1 mg/kg/日であると考えられる。また、最高用量の1000 mg/kg/日まで催奇形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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料 19)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2006 年

検体純度： %

供試動物：日本白色種 (Kbl:JW) SPF ウサギ、雌 18 週齢、雄 7~35 箇月齢
(交配開始時) 1 群当り人工授精雌 25 匹

投与期間：妊娠 6 日から妊娠 27 日までの 22 日間
(2006 年 3 月 5 日~2006 年 3 月 30 日、人工授精 5 日間)

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0.1、10 及び 1000 mg/kg 体重/日の投与用量で、妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間毎日 1 回、5 mL/kg 体重の容量で胃管を用いて強制経口投与した (人工授精を行った日を妊娠 0 日とした)。なお、対照群の動物には担体の 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与用量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；試験期間中 (妊娠 0~28 日)、一般状態及び死亡について少なくとも毎日 1 回 (投与期間中は 2 回) 観察して所見を記録した。雌の体重を妊娠 0、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日 (剖検日) に測定した。さらに妊娠 28 日の体重から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。体重増加量は妊娠 9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日の体重値から妊娠 6 日の体重値を減じて求めた。飼

料の給与量または残量を妊娠 0、3、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日に測定し、各個体の 1 日当りの量 (g/rabbit/日) として摂餌量を算出した。妊娠 28 日に、雌を安楽死させて剖検し、所見を記録した。雌の剖検時に、卵巣と子宮の状態を検査した。受胎産物が認められる雌は、妊娠子宮重量を測定し、黄体数及び着床数を記録した。着床前胚死亡率 (%) は、 $(\text{黄体数} - \text{着床数}) \div \text{黄体数} \times 100$ として求めた。肉眼的に受胎産物が認められない雌は、子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液に浸漬して着床部位が染色されるか否かを観察し、妊娠早期胚死亡の有無を確認した。

胎児；生存胎児と死亡胚・胎児の数並びに子宮内の位置を記録した。死亡胚・胎児は、発生上の死亡時期の早い順に着床痕、胎盤遺残及び浸軟胎児（死亡胎児を含む）に分類して記録した。生存胎児の個体識別後、胎児体重と胎盤重量を記録した。胎児を安楽死させた後、外表及び体孔検査と生殖腺の観察による性分類を行い、Stuckhardt と Poppe の未固定内臓検査法に従って各胎児の胸部と腹部の軟組織を検査した。約半数の胎児は、眼球検査とカミソリで頭部冠状縫合に沿って割を入れて脳の観察を行った。残り約半数の胎児は頭部を口裂に沿って切断してブアン液で固定し、4 週間以上固定後、Wilson の粗大切片法に準じて眼球、脳、鼻腔及び舌を観察した。胎児の骨格部分は、70%イソプロピルアルコールで固定した後アリザリン・レッド S で染色し、70%グリセリン水溶液に浸漬して透明骨格標本作製し、骨格検査を行なった。

結果： 概要を次頁以降の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

母動物；

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	0.1	10	1000		
1群当り人工授精雌数	25	25	25	25		
妊娠雌数	25	25	24	23		
不妊雌数	0	0	1	2		
途中死亡・切迫殺雌数	妊娠	0	0	4		
	不妊	0	0	2		
流産・早産雌数	1	0	0	0		
生存雌数	妊娠	24	25	23		
	不妊	0	0	1		
全胚吸収雌数	染色で	2	3	0		
	肉眼で	0	0	0		
生存胎児を持つ雌数	22	22	23	18		
一般状態	—	影響なし	影響なし	↑妊娠 20-28 日に 6 匹死亡 (2 匹は不妊), 被毛の汚れ, 赤色排出物		
体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
補正体重(g) ^a	3475	3388	3490	3439		
体重増加量	—	有意差なし	有意差なし	↓妊娠 6-15, 6-18, 6-21, 6-27, 6-28 日 ↓妊娠 6-24 日		
摂餌量	—	有意差なし	有意差なし	↓妊娠 6-9 日 ↓妊娠 15-18 日		
剖検所見	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
着床所見	検査母動物数	22	22	23	18	
	黄体数 ^a	10.0	11.2	10.1	10.3	
	妊娠子宮重量 (g) ^a	392	↑479	415	381	
	着床数 ^a	7.8	9.8	8.6	7.9	
	着床前胚死亡率 (%) ^a	21.1	12.1	15.3	23.5	
	生存胎児数 ^a	6.9	↑8.8	7.3	6.9	
	胚・胎児死亡率 (%) ^a	10.7	10.2	13.1	9.4	
	胎児体重 ^a (g)	雄	40.4	38.3	↓37.1	↓37.1
		雌	36.8	36.0	37.1	36.2
	胎盤重量 ^a (mg)	5329	5304	5392	5501	
胎児性比 (%) ^a	0.500	0.518	0.467	0.568		

^a 平均値

補正体重 = 妊娠 28 日の体重 - 妊娠子宮重量

胎児性比 = 総雄胎児数 / 総生存胎児数

χ² 検定または Fisher の直接確率計算法：臨床症状、剖検所見、胎児性比

↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、↑↓ P ≤ 0.001

Bartlett 検定後の一元配置分散分析法と Dunnett の多重比較検定法もしくは Kruskal-Wallis の検定法と

Dunnett 型の多重比較検定法：体重、補正体重、体重増加量、摂餌量、黄体数、妊娠子宮重量、着床

数、着床前胚死亡率、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量

↑↓ 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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児；

胎児奇形のまとめ表

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	0.1	10	1000
生存胎児を持つ雌数	22	22	23	18
奇形胎児を持つ雌数(%)	7(31.8)	3(13.6)	7(30.4)	7(38.9)
外表検査：				
検査胎児数	152	193	169	125
奇形のある胎児数(%)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内臓検査：				
検査胎児数	152	193	169	125
奇形のある胎児数(%)	5(3.3)	1(0.5)	8(4.7)	7(5.6)
骨格検査：				
検査胎児数	152	193	169	125
奇形のある胎児数(%)	6(3.9)	2(1.0)	↓0(0.0)	1(0.8)

χ² 検定または Fisher の直接確率計算法： ↑↓ P≤0.05、↕ P≤0.01、↕ P≤0.001

胎児変異のまとめ表

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	0.1	10	1000
生存胎児を持つ雌数	22	22	23	18
変異胎児を持つ雌数(%)	19(86.4)	21(95.5)	23(100.0)	18(100.0)
内臓検査：				
検査胎児数	152	193	169	125
変異のある胎児数(%)	15(9.9)	↑37(19.2)	29(17.2)	↑30(24.0)
骨格検査：				
検査胎児数	152	193	169	125
変異のある胎児数(%)	42(27.6)	65(33.7)	↑154(91.1)	↑122(97.6)

χ² 検定または Fisher の直接確率計算法： ↑↓ P≤0.05、↕ P≤0.01、↕ P≤0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児奇形の群平均腹頻度^a表

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	0.1	10	1000
外表検査:				
検査腹(胎児)数	22(152)	22(193)	23(169)	18(125)
外表奇形のある腹(胎児)数	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚無形成-頭部	1.1±5.3(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
内臓検査:				
<u>頭部(ブアン液固定):</u>				
検査腹(胎児)数	22(82)	22(102)	23(91)	18(66)
内臓奇形のある腹(胎児)数	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
皮膚無形成-頭部	2.3±10.7(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
小脳形態異常	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	1.1±4.7(1)
<u>頭部(未固定):</u>				
検査腹(胎児)数	22(70)	22(91)	23(78)	17(59)
内臓奇形のある腹(胎児)数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体部:				
検査腹(胎児)数	22(152)	22(193)	23(169)	18(125)
内臓奇形のある腹(胎児)数	4(4)	1(1)	7(8)	5(6)
肺動脈狭窄	0.7±3.0(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
右鎖骨下動脈狭窄	0.7±3.0(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
左総頸動脈狭窄	0.5±2.4(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
心室中隔膜性部欠損	1.3±4.2(2)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
肝分葉異常	0.7±3.0(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
脾臓小型	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.6±2.4(1)
水腎症	0.7±3.0(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
右腎臓位置異常	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	1.1±5.2(1)	0.0±0.0(0)
左腎臓周囲腹膜肥厚	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.4±2.1(1)	0.0±0.0(0)
精巣位置異常	0.0±0.0(0)	0.5±2.1(1)	↑3.0±7.1(5)	3.7±6.6(6)
腸・膀胱癒合	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.5±2.3(1)	0.0±0.0(0)

^a: 平均値±標準偏差

(): 胎児数

Mann-Whitney の U 検定: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児奇形の群平均腹頻度^a表(続き)

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	0.1	10	1000
骨格検査：				
頭部：				
検査腹(胎児)数	22(70)	22(91)	23(78)	17(59)
骨格奇形のある腹(胎児)数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体部：				
検査腹(胎児)数	22(152)	22(193)	23(169)	18(125)
骨格奇形のある腹(胎児)数	4(6)	2(2)	0(0)	1(1)
胸骨分節癒合	0.7±3.0(1)	0.9±3.0(2)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
左第12肋骨欠損	0.8±3.6(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
腰椎過剰	0.7±3.0(1)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0+0.0(0)
第4腰椎弓(右)と第4腰椎体欠損	0.8±3.6(1)	0.0±0.0(0)	0.0+0.0(0)	0.0±0.0(0)
尾椎体配列異常	1.2±3.8(2)	0.0±0.0(0)	0.0+0.0(0)	0.8±3.4(1)

^a：平均値±標準偏差

()：胎児数

Mann-Whitney の U 検定： ↑↓ P≤0.05、↕ P≤0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児変異の群平均腹頻度^a表

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	0.1	10	1000
内臓検査:				
頭部(ブアン液固定):				
検査腹(胎児)数	22(82)	22(102)	23(91)	18(66)
内臓変異のある腹(胎児)数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
頭部(未固定):				
検査腹(胎児)数	22(70)	22(91)	23(78)	17(59)
内臓変異のある腹(胎児)数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体部:				
検査腹(胎児)数	22(152)	22(193)	23(169)	18(125)
内臓変異のある腹(胎児)数	8(15)	15(37)	13(29)	10(30)
左総頸動脈起始異常	7.4±15.7(11)	14.9±21.5(28)	12.0±17.9(21)	21.4±25.3(25)
右鎖骨下動脈起始異常	0.0±0.0(0)	0.6±2.7(1)	0.0±0.0(0)	0.6±2.4(1)
左内胸動脈起始異常	0.7±3.0(1)	0.0±0.0(0)	0.7±3.5(1)	0.0±0.0(0)
胸腺頸部残留	2.2±4.8(4)	4.3±7.3(9)	6.0±12.6(7)	6.3±12.4(6)
骨格検査:				
頭部:				
検査腹(胎児)数	22(70)	22(91)	23(78)	17(59)
骨格変異のある腹(胎児)数	0(0)	0(0)	2(2)	3(3)
頭頂間骨不完全骨化	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	2.0±6.5(2)	4.9±11.0(3)
体部:				
検査腹(胎児)数	22(152)	22(193)	23(169)	18(125)
骨格変異のある腹(胎児)数	18(42)	19(65)	23(154)	18(122)
胸骨分節配列異常	1.3±4.2(2)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
胸骨分節余剰骨化片	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	1.2±3.9(2)	2.2±6.6(3)
頸肋	3.9±8.0(7)	1.4±3.6(3)	↓0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
過剰肋骨	17.4±19.0(27)	27.8±25.4(56)	↑88.1±17.0(147)	↑96.9±6.2(120)
第1頸椎弓不完全骨化(右)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.5±2.6(1)	0.0±0.0(0)
第3,4頸椎体不完全骨化	0.6±2.7(1)	2.2±6.1(4)	0.5±2.6(1)	0.0±0.0(0)
腰仙移行椎	4.0±8.1(7)	3.9±7.0(8)	3.8±6.0(7)	0.0±0.0(0)
仙椎前椎骨数 25	2.0±5.1(3)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)
仙椎前椎骨数 27	4.7±12.3(7)	6.9±12.1(15)	↑80.5±28.9(134)	↑96.6±8.5(119)
尾椎体二分骨化	0.0±0.0(0)	0.0±0.0(0)	0.5±2.3(1)	0.6±2.4(1)

^a: 平均値±標準偏差

(): 胎児数

Mann-Whitney の U 検定: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

母動物に対する検体投与の影響は、0.1 及び 10 mg/kg 投与群においては何も認められなかった。しかし、1000 mg/kg 投与群では検体投与による影響として、妊娠 20 日～28 日に 6 匹の動物（そのうち 2 匹は不妊）が死亡した。これらの死亡した動物には、摂餌量減少及び体重減少が認められた他、臨床症状として被毛の汚れまたはトレー上の赤色排出物が観察された。また、1000 mg/kg 投与群における妊娠 15 日以降の体重増加量と妊娠 6-9 日及び妊娠 15-18 日の摂餌量が、対照群と比較して統計学的に有意に低かった。胎児に対する検体投与の影響は、0.1 mg/kg 投与群においては何も認められなかった。10 及び 1000 mg/kg 投与群では、雄胎児の体重が対照群と比較して有意に低く、胎児の骨格検査において、骨格変異である過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の出現頻度が著しく増加した。さらに、これらの骨格変異の出現頻度増加に伴い、10 及び 1000 mg/kg 投与群における何らかの骨格変異が認められた胎児の頻度にも有意な高値が認められた。ラット及びマウスを用いた実験では、過剰肋骨の出現頻度増加が認められる用量よりもさらに高い用量の投与を行なうと催奇形作用が認められる場合があるとの報告があり、過剰肋骨の出現頻度の上昇と催奇形作用との関連が示唆されている¹⁾。しかし、今回の試験においては、過剰肋骨の出現頻度が顕著に増加する用量（10 mg/kg/日）の 100 倍量（1000 mg/kg/日）を投与しても検体投与による奇形の出現が認められなかったことから、本検体の催奇形性は陰性であると考えられた。また、胎児の内臓検査において、精巣位置異常が対照群、0.1、10 及び 1000 mg/kg 投与群でそれぞれ 0 匹、1 匹、5 匹及び 6 匹に観察され、10 mg/kg 投与群におけるこの所見の出現頻度に統計学的有意差が認められた。しかし、先に実施された用量設定試験では精巣の位置異常が 100 mg/kg 投与群の 1 匹で観察されたものの、1、10 及び 1000 mg/kg 投与群では 1 匹もみられていないこと、本検体のラットにおける催奇形性試験（資料 18）や繁殖毒性試験（資料 17）では精巣位置異常やそれに関連するような変化が認められていないこと、同系統のウサギを用いた催奇形性試験では対照群の胎児においても 0.0～4.4%の頻度で精巣位置異常（停留精巣）が観察されること²⁾及び今回設定した投与用量の公比が 100 であるにも係らず、10 mg/kg 投与群と 1000 mg/kg 投与群における精巣位置異常の出現頻度がそれぞれ 3.0%及び 3.7%とほぼ同程度であることから考えると、今回認められた変化と検体投与との関連性は必ずしも明確ではなかった。0.1 及び 1000mg/kg 投与群では、内臓変異を認めた胎児の頻度が対照群と比較して有意に高かった。しかし、これらは、対照群における左総頸動脈起始異常の出現頻度（背景データでは平均 10.4%、0.0～22.5%の頻度で出現）が低く、結果として内臓変異を持つ胎児の総数がやや低くなったことに起因した検定結果と考えられる。なお、文献では、ウサギにおける左総頸動脈は大動脈から直接分岐する記載³⁾と、大動脈から分岐した腕頭動脈から起始する記載⁴⁾が混在しており、いずれも正常な形態と判断されている。今回の試験でも、左総頸動脈が大動脈弓から直接起始する個体が比較的多く、腕頭動脈から起始する個体もしばしば観察される。今回の試験では便宜的に後者を左総頸動脈起始の偏位として内臓変異に集計したものの、奇形学のおよび毒性学的には意味のない変化であると考えられる。

以上の結果から、母動物に対しては 1000mg/kg 投与群において、死亡 6/24 例、体重増加量ならびに摂餌量の低値が認められ、胎児に対しては 10mg/kg 投与群において低体重、過剰肋骨ならびに仙椎前椎骨数 27 の頻度増加が認められ、ウサギの母動物及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

胎児に対する本検体の無毒性量はそれぞれ 10 mg/kg/日及び 0.1 mg/kg/日と結論される。また、本試験条件下において、本検体は 10 mg/kg/H 以上の用量で骨格変異である過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の出現頻度を増加させるが、催奇形性は陰性であると判断される。

- 1) Mineo Yasuda and Hiroyoshi Maeda, Significance of the lumber rib as an indicator in tetragenicity tests. *Cong. Anom.*, 13 (1): 25-29, 1973.
- 2) Toshio Nakatsuka et al., Japan Pharmaceutical Manufactures Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.*, 37 (1):47-138, 1997.
- 3) 兔の解剖図譜, R. Barone, C. Pavaux, P. C. Blin, P. Cuq 共著, 望月公子訳, 学窓社
- 4) 家畜比較解剖図説, 下巻, 加藤嘉太郎著, 養賢堂

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(11) 変異原性

細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535,TA1537 TA98、TA100)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 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。試験は検体を DMSO に溶解し、50~5000 μ g/プレート^oの範囲の 5 濃度で実施した。試験は 3 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

2 回の試験において検体の析出は、S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量の 5000 μ g/プレート^oにおいても認められなかった。また、抗菌性も S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株でも、最高用量の 5000 μ g/プレート^oを含むいずれの用量でも認められなかった。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (5000 μ g/プレート^o) 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の増加は認められなかった。

一方、各菌株の陽性対照群として用いた N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (4NQO)、2-アミノアントラセン (2AA)、ベンゾ(a)ピレン (BP) では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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

試験結果

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 98	TA 1537	
対照(DMSO)		—	124	25	19	13	13	
検体	50	—	132	24	17	11	9	
	150	—	121	28	19	13	10	
	500	—	122	31	27	22	12	
	1500	—	124	27	18	11	6	
	5000	—	121	36	20	15	13	
対照(DMSO)		+	114	16	24	24	18	
検体	50	+	112	12	24	26	17	
	150	+	112	9	17	22	19	
	500	+	103	10	21	24	17	
	1500	+	102	10	23	25	20	
	5000	+	90	11	23	25	18	
陽性 対照	ENNG	3	—	555				
	ENNG	5	—		201			
	ENNG	2	—			776		
	4NQO	0.2	—				183	
	9AA	80	—					1319
	2AA	1	+	899				
	2AA	2	+		229			
	2AA	10	+			292		317
	BP	5	+				136	

空欄：試験せず

ENNG：N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、4NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド、9AA：9-アミノアクリジン、
2AA：2-アミノアントラセン、BP：ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2 回目試験

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 存在	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 98	TA 1537
対照(DMSO)		—	107	31	22	12	17
検体	50	—	101	33	24	17	11
	150	—	99	28	26	15	13
	500	—	100	25	26	15	11
	1500	—	104	30	26	14	11
	5000	—	93	22	24	22	12
対照(DMSO)		+	109	21	29	32	21
検体	50	+	109	16	39	30	25
	150	+	94	11	30	24	23
	500	+	99	10	35	29	18
	1500	+	99	8	35	28	18
	5000	+	86	13	30	24	14
陽性 対照	ENNG	3	—	451			
	ENNG	5	—		407		
	ENNG	2	—			1041	
	4NQO	0.2	—			207	
	9AA	80	—				224
	2AA	1	+	926			
	2AA	2	+		222		330
	2AA	10	+			927	
	BP	5	+				357

空欄：試験せず

ENNG：N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソクアニジン、4NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド、9AA：9-アミノアクリジン、
2AA：2-アミノアントラセン、BP：ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

チャイニーズ・hamsterの肺細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (資料 21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体純度： %

試験方法：チャイニーズhamsterの継代培養した肺細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について行い、2 反復とした。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S9 非存在下 6 時間処理の 2215 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で染色体異常を示す分裂中期細胞の出現頻度が僅かに有意な増加を示したが、この出現頻度は溶媒対照の背景データ (1.4 \pm 1.2%：平均 \pm 標準偏差) 内であり、用量依存性も無く、さらに、24 時間連続処理において同様の影響が認められなかったため、毒性学的には有意でないと判断した。

S9 存在下の 6 時間処理及び S9 非存在下の 24 時間連続処理では、すべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数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染色体異常を示す分裂中期細胞の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性系を含む本試験条件下において、染色体異常誘発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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエレクトロップサイエンス株式会社にある。

薬物	濃度 µg/ml	処理 時間 (h)	観 察 細 胞 数	S-9 Mix 有 無	数 的 異 常 (%)	染色体異常を示す分裂中期細胞 の出現頻度(%)						gap	細胞増殖 指数	
						染色 分体型		染色体型		そ の 他	合 計		細 胞 数 (%)	分 裂 指 数 (%)
						切 断	交 換	切 断	交 換					
DMSO	0	6	200	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	100
検体	2215	6	200	-	1.5	1.0	0.0	1.5	0.0	0.0	2.5*	0.0	74	121
	3322.5	6	200	-	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	2.0	70	134
	4430	6	200	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	70	85
MMC	0.1	6	200	-	0.0	8.5	21.0	2.5	2.0	0.0	30.0***	15.0	61	100
DMSO	0	6	200	+	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	100	100
検体	2215	6	200	+	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	78	68
	3322.5	6	200	+	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	69	75
	4430	6	200	+	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	68	77
CP	5	6	150	+	0.0	10.0	15.3	2.7	1.3	0.0	27.3***	7.3	39	103
DMSO	0	24	200	-	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100	100
検体	276.9	24	200	-	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	1.0	1.0	101	99
	553.8	24	194	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	91	44
	1107.5	24	200	-	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	1.0	0.0	83	49
MMC	0.05	24	100	-	0.0	26.0	27.0	2.0	1.0	0.0	49***	15.0	57	126

DMSO : ジメチルスルホキシド(溶媒対照)、MMC:マイトマイシン C (陽性対照)、

CP : シクロホスファミド(陽性対照)、gap : ギャップ

* : $P \leq 0.05$ (フィッシャーの直接確率検定)

*** : $P < 0.001$ (フィッシャーの直接確率検定)

マウスを用いた小核試験

(資料 22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体純度： %

試験動物：Ctrl:CD-1TM(ICR)BR 系マウス (7~10 週齢、雄 体重 22~30 g)
一群雄 7 匹 (陽性対照群は一群雄 5 匹)

試験方法：検体をピーナツ油に懸濁し、250、500 及び 1000mg/kg の投与レベルで、1 回腹腔内投与した。なお、溶媒対照群にはピーナツ油を同様に 1 回腹腔内投与し、陽性対照群にはシクロホスファミドを蒸留水に溶解して 1 回強制経口投与した。

投与 24 時間後に溶媒対照群及び検体各用量群の各々 7 例、及び陽性対照群の 5 例の動物を、投与 48 時間後に溶媒対照群及び検体最高用量 (1000mg/kg) 群の各々 7 例の動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドグラス上に塗抹し、メタノール固定後、メイ-グリュンワルト/ギムザ染色法で染色し骨髄標本作製した。

各標本について、動物あたり 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数を計数した。さらに、1000 個の赤血球を観察し、正染性赤血球数を計数し、細胞毒性の指標として正染性赤血球に対する多染性赤血球の比率を算出した。なお、参考のために、計数した正染性赤血球中の小核を有する正染性赤血球数も計数した (全群で出現数は極めて低く、結果表には含めなかった)。

用量設定根拠：

結果：骨髄標本の観察結果を次表に示した。

被験物質を 250mg/kg 以上投与した動物において、円背位、眼瞼下垂、し眠及び運動失調などの症状が観察された。

検体投与群のいずれの用量、いずれの標本採取時期においても、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照のシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

観察結果：

採取 時間	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	PCE+MN/2000PCE	PCE/NCE
				(平均値±標準偏差)	(平均値±標準偏差)
24	溶媒対照 (ピーナツ油)	0	7	2.1±1.9	0.73±0.10
	検体	250	7	1.7±1.4	0.79±0.31
		500	7	3.9±2.5	0.86±0.28
		1000	7	3.7±2.9	0.70±0.23
	陽性対照 (シクロホスファミド)	50	5	55.6±17.6***	0.98±0.43
48	溶媒対照 (ピーナツ油)	0	7	0.9±0.9	0.91±0.25
	検体	1000		2.4±1.8	0.70±0.18

***： P≤0.001 (T-検定)

PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球、PCE+MN：小核を有する多染性赤血球

PCE+MN/2000PCE：多染性赤血球 2000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

PCE/NCE：正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比率

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

(12) 生体機能影響

生体機能への影響に関する試験

(資料 23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： %

1) マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響

供試動物：CrIj:CD1(ICR)系マウス、5週齢、体重 雄 28.0～29.7g 雌 21.4～23.4g、
1群雌雄各5匹

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、3～4時間絶食した動物に各群0(溶媒のみ)、200、700及び2000mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。

Irwinの多次元観察法に準じ、一般症状及び行動を検体投与前、投与後30、60、120、240及び360分並びに24時間に観察した。

結果：700mg/kg以上の投与群雌雄で正向反射、耳介反射、角膜反射及び/または握力の低下が投与30分以降に認められ、700mg/kg群では240分、2000mg/kg群では1日後には消失した。
200mg/kgでは影響は認められなかった。

2) マウスの中枢神経系に及ぼす影響

① 自発運動量

供試動物：CrIj:CD1(ICR)系マウス、5週齢、体重 雄 28.4～33.9g、1群雄6匹

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、3～4時間絶食した動物に各群0(溶媒のみ)、200、700及び2000mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。

投与後マウスをケージに個別に収容し自発運動測定装置(SUPERMEX)を用いて、検体投与直後から240分後まで15分毎に運動量を測定した。なお、ケージは1時間毎に新しいものと交換した。

結果：2000mg/kg群にて自発運動量が対照群に比べわずかに増加したものの統計学的有意差は認められず影響とはみなさなかった。700mg/kg以下の用量では変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

② 抗痙攣作用

供試動物：CrIj:CD1(ICR)系マウス、5週齢、体重 雄 28.2～32.5g、1群雄 6匹

試験方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、3～4 時間絶食した動物に各群 0 (溶媒のみ)、200、700 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与液量は 10ml/kg とした。

投与 30 分後に電撃痙攣装置(ELECTRO-SHOCK MES-800)を用いマウスの両角膜に電極を接触させ、100V、50mA の電流を 0.2 秒間通電し、誘発される強直性屈曲痙攣、強直性進展痙攣、間代性痙攣及び死亡発現の有無を観察した。

結 果：何れの用量においても電撃痙攣への影響はみられなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

① 麻酔ウサギの呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用

供試動物：New Zealand White 系ウサギ、14 週齢、体重 雄 2.67～2.88kg、1群雄 4匹

試験方法：50%N,N-ジメチルホルムアミド含有ポリエチレングリコールを溶媒とし、所定濃度の検体調製液を調製し、ペントバルビタールナトリウム 40mg/kg の腹腔内投与により麻酔したウサギの右大腿静脈に 0.25ml/kg の投与液量にて 5 分間かけて投与した。用量は 0 (溶媒のみ)、5 及び 50mg/kg とした。同一の動物に 60 分以上の投与間隔を設けて低から高用量の順で投与し、呼吸数、呼吸深度、血圧、心電図及び心拍数を測定した。

呼吸数及び呼吸深度は気管に挿入したガラス製気管カニューレに装着した呼吸ピックアップ及び呼吸数ユニットにて測定観察した。

血圧は右大腿動脈に挿入したカニューレに接続した圧トランスデューサー及び血圧アンプを用いて測定した。

心電図は四肢第Ⅱ誘導により心電図用ヘッドアンプを用いて、また、心拍数は血圧脈波で瞬時型計数ユニットを用いて測定した。

各測定項目は投与前、投与後 1、3、5、10、30 及び 60 分に計測した。試験中はペントバルビタールナトリウムをシリンジポンプを用いて約 3～6mg/kg/hr の割合で大腿静脈に持続注入し麻酔を維持した。

結 果：検体投与による血圧、心拍数、呼吸数及び呼吸深度への影響は認められなかった。

心電図では 5mg/kg 投与群において投与後 3 分の QTc 間隔が対照群に比べ統計学的に有意に低値を示したが、50mg/kg では影響は認められず、用量依存性が認められないこと、一時点のみにおける変動であることから偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

4) ラットの腎機能に及ぼす影響

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、7週齢、体重 雄 192～217g、1群雄 6匹

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、一夜絶食し、さらに投与前2時間は絶水させた動物に各群0（溶媒のみ）、200、700及び2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。投与直後に37℃の生理食塩液を25ml/kgの割合で経口的に負荷し、直ちに代謝ケージに個体毎に収容した。検体投与後6時間までの尿を採取し、尿量、尿pH、比重、尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻を測定した。

結果：2000及び700mg/kg群では対照群と比べ有意な尿量の低値、比重の高値ならびNa⁺及びCl⁻排出の低値が認められた。尿量の低値ならびNa⁺及びCl⁻排泄の低値については、麻酔ウサギを用いた呼吸・循環器系に及ぼす影響の検討において検体による血圧への影響が認められておらず、血圧の変化等循環動態の変化を介するものではないと考えられた。尿比重の高値については、Na⁺及びCl⁻排泄量が減少し、K⁺排泄量に影響がないことを考慮すると、検体あるいはその代謝物の尿中への排泄による溶質増加による可能性が考えられた。200mg/kgでは検体による影響は認められなかった。

対照群と有意差の認められた変化：

用量(mg/kg)	200	700	2000
尿量		↓47	↓37
比重		↑101	↑103
Na ⁺		↓42	↓31
Cl ⁻		↓56	↓48

表中の数値は対照群に対する割合(%)

↑↓ p≦0.01 (Dunnett検定またはMann-whitney U検定)

5) ラットの血液系に及ぼす影響

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、8週齢、体重 雄 229～269g、1群雄 5匹

試験方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、一夜絶食させた動物に各群0（溶媒のみ）、200、700及び2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとした。投与1時間後にエーテル麻酔下で腹部大静脈より3.0%クエン酸ナトリウム：全血（1:9）の割合で採血し、直ちに遠心分離（1000回転/分、10分）し多血小板血漿（PRP）を分離し、再度遠心分離（3000回転/分、15分）、血漿（乏血小板血漿：PPP）を分離した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

a ; 血液凝固系に及ぼす影響

採取した血漿を用いてプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

b ; 血小板凝集に及ぼす影響

採取した多血小板血漿及び乏血小板血漿を用いて、ADP 及びコラーゲンに対する血小板凝集能を Born の比濁法により測定した。

結 果：何れの投与群においてもプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)による血液凝固系への影響、並びに ADP 及びコラーゲンにより惹起される血小板凝集への影響はみられなかった。

以上の試験結果より、検体の生態機能に対する影響として、700mg/kg 以上の用量で一般症状及び行動並びに腎機能に影響が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

「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	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般症状 及び行動 [Irwin法]	マウス	経口 (0.5%メチル セルロース水 溶液)	0、200、7 00、2000	雌雄5	≥700	200	700mg/kg以上で正向反 射、耳介反射、角膜反射 及び/または握力の低下 が一時的に認められた。
自発 運動量	マウス	経口 (0.5%メチル セルロース水 溶液)	0、200、7 00、2000	雄6	>2000	2000	投与の影響は認められな かった。
抗痙攣 作用	マウス	経口 (0.5%メチル セルロース水 溶液)	0、200、7 00、2000	雄6	>2000	2000	投与の影響は認められな かった。
呼吸、血 圧、心拍数 及び心電 図に対す る作用	ウサギ (麻酔 下)	静脈注入 (50%N,N- ジメチルホルム アミド含有 ポリエチレン グリコール)	0、5、50	雄4	>50	50	投与の影響は認められな かった。
腎機能に 及ぼす 影響	ラット	経口 (0.5%メチル セルロース水 溶液)	0、200、7 00、2000	雄6	≥700	200	700mg/kg以上で対照群と 比べ有意な尿量の低値、 比重の高値ならびNa ⁺ 及 びCl ⁻ 排出の低値が認め られた。
血液凝固 及び血小 板凝集に 及ぼす 影響	ラット	経口 (0.5%メチル セルロース水 溶液)	0、200、7 00、2000	雄5	>2000	2000	投与の影響は認められな かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(13) その他

テフリトリオン原体の血漿中チロシン濃度に対する影響に関する考察

(資料 24)

試験機関：

報告書作成年：2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) 活性に対する
in vitro 阻害作用試験

(資料 24-1)

試験機関：

報告書作成年：2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化
(資料 24-2)

試験機関：

報告書作成年：2006年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

単回経口投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化

(資料 24-3)

試験機関：

報告書作成年：2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的変化 (資料 24-4)

試験機関：

報告書作成年：2006年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的変化

(資料 24-5)

試験機関：

報告書作成年：2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-HPPDase 活性阻害後のチロシン代謝能比較試験

(資料 24-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度及び
尿中チロシン代謝物濃度の測定

(資料 24-7)

試験機関：

報告書作成年：2006年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験

(資料 25)

試験機関：

報告書作成年：2007年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 混-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley CD 系ラット、8~12 週齢、

体重: 192~236g、各段階 1 群雌各 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体をピーナツ油に溶解して経口投与した。投与前日の夕方から投与時まで絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2500*
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
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

*: OECD テストガイドライン No.423 の分類基準による

中毒症状及び剖検での異常所見は全動物で認められなかった。

1 例に、投与 2 週目にごく軽度の体重減少が観察されたが、14 日間の観察期間を通じては体重増加を示した。この 1 例以外の全動物は通常の体重増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：マウス CrljBgi:CD1(ICR)、8 週齢、
体重：雌 24.2～26.1g、各段階 1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体にオリーブ油を加え懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前約 4 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >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
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態、体重変動、剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：マウス CrIjBgi:CD1(ICR)、8 週齢、
体重：雌 25.4～27.1g、各段階 1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体にオリーブ油を加え懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前約 4 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >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
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重変動、剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：マウス CrljBgi:CD1(ICR)、8 週齢、
体重：雌 24.2~27.8g、各段階 1 群雌各 3 匹

観察期間：14 日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体にオリーブ油を加え懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前約 4 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日に開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 2 時間に発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状は、自発運動の低下、腹臥位、体温下降、呼吸数減少、立毛、痙攣が認められた。

体重変動について、300mg/kg で投与後 7 日に体重減少が認められたが (1 例)、投与後 14 日は順調な増加が認められた。その他の生存動物では順調な増加が認められた。

剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：マウス CrIjBgi:CD1(ICR)、8 週齢、
体重：雌 26.0～28.1g、各段階 1 群雌 3 匹

観察期間：14 日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体にオリーブ油を加え懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前約 4 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >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
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重変動、剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： %

供試動物：マウス CrjBgi:CD1(ICR)、8週齢、
体重：雌 23.7～26.8g、各段階1群雌3匹

観察期間：14日間観察

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体にオリーブ油を加え懸濁し、1回強制経口投与した。投与前約4時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >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
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、剖検において異常は認められなかった。

体重変動について、投与後3日に体重減少が認められたが(1例)、投与後7日からは順調な増加が認められた。この変化は一過性の体重減少によると考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。その他の動物では順調な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) 変異原性

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 混-7)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、50～5000µg/プレート範囲の5濃度で実施した。試験は3連制で2回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S-9 Mixの有無にかかわらず、最高用量の5000µg/プレートにおいても認められなかった。また、抗菌性もS-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの菌株でも、最高用量の5000µg/プレートを含むいずれの用量でも認められなかった。

一方、各菌株の陽性対照群として用いたN-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (4NQO)、2-アミノアントラセン (2AA)、ベンゾ(a)ピレン (BP) では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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	125	30	18	18	12
検体	50	—	139	31	16	18	16
	150	—	139	32	24	17	18
	500	—	143	22	21	24	13
	1500	—	148	24	22	19	13
	5000	—	120	25	23	16	12
対照(DMSO)		+	90	11	27	28	12
検体	50	+	85	14	25	16	14
	150	+	90	12	25	24	21
	500	+	76	15	26	28	18
	1500	+	77	13	25	23	21
	5000	+	68	12	24	19	11
陽性 対照	ENNG	3	—	1955	264	489	308
		5	—				
		2	—				
	4NQO	0.2	—	616	621	1187	208
		80	—				
	2AA	1	+	616	621	1187	208
		2	+				
BP	10	+	616	621	1187	208	
	5	+					

(注) 空欄 : 試験せず

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	131	31	28	20	9
検体	50	—	126	35	19	23	7
	150	—	132	24	22	22	7
	500	—	156	27	19	30	7
	1500	—	119	36	18	20	6
	5000	—	111	31	16	18	8
対照(DMSO)		+	78	12	29	27	11
検体	50	+	85	9	27	30	12
	150	+	94	10	25	25	12
	500	+	82	13	25	29	10
	1500	+	89	13	21	31	11
	5000	+	70	12	19	36	10
陽性 対照	ENNG	3	—	458	732	1408	
		5	—				
	4NQO	2	—				
		0.2	—				
	9AA	80	—				571
	2AA	1	+	2216	322	636	
		2	+				
10		+					
BP	5	+				694	
							328

(注) 空欄 : 試験せず
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
 9AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン
 BP : ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 混-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し、312.5～5000µg/プレート の範囲の5濃度で実施した。試験は2連制で2回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの菌株においても最高用量で陰性対照群に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム(SA)、2-アミノフルオレン(2-AF)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、9-アミノアクリジン(9-AA)及び2-アミノアントラセン(2-AA)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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1 回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	90	13	45	19	14
検体	312.5	—	109	10	49	21	9
	625	—	108	14	52	18	10
	1250	—	119	13	50	19	12
	2500	—	118	11	46	21	11
	5000	—	93	10	44	20	8
対照(DMSO)		+	129	13	46	31	14
検体	312.5	—	143	11	52	28	12
	625	—	126	11	49	19	16
	1250	+	103	13	56	24	10
	2500	+	93	10	51	23	10
	5000	+	118	10	48	20	11
陽性 対照	SA	1.5	—	523	457		
	2-AF	0.1	—		107		
	2-NF	5.0	—			581	
	9-AA	80.0	—				431
	2-AA	1.0	—	473			409
		2.0	+		210		
	10.0	+			476		

- (注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

2回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	106	14	48	30	13	
検体	312.5	—	117	14	38	36	10	
	625	—	114	15	48	26	11	
	1250	—	109	17	46	28	8	
	2500	—	123	17	57	33	13	
	5000	—	123	13	51	26	12	
対照(DMSO)		+	101	12	52	37	13	
検体	312.5	+	109	14	48	28	9	
	625	+	113	20	52	31	11	
	1250	+	100	18	44	34	9	
	2500	+	109	19	46	28	11	
	5000	+	105	14	51	34	13	
陽性 対照	SA	1.5	—	569	468			
	2-AF	0.1	—			107		
	2-NF	5.0	—			695		
	9-AA	80.0	—				460	
	2-AA	1.0	+	345			444	
		2.0	+		228			147
	10.0	+			485			

(注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 混-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、312.5～5000 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても最高用量で陰性対照群に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (SA)、2-アミノフルオレン (2-AF)、2-ニトロフルオレン (2-NF)、9-アミノアクリジン (9-AA) 及び 2-アミノアントラセン (2-AA) 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。

1 回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	98	15	43	16	13	
検体	312.5	—	116	24	36	18	9	
	625	—	125	26	48	17	14	
	1250	—	151	21	44	15	13	
	2500	—	138	18	43	22	12	
	5000	—	148	26	48	21	16	
対照(DMSO)		+	93	17	42	19	14	
検体	312.5	+	98	18	44	25	16	
	625	+	91	24	41	35	10	
	1250	+	99	19	45	23	14	
	2500	+	103	16	41	24	16	
	5000	+	137	20	40	26	18	
陽性 対照	SA	1.5	—	559	502			
	2-AF	0.1	—		183			
	2-NF	5.0	—			694		
	9-AA	80.0	—				527	
	2-AA	1.0	+	418			526	
		2.0	+		160			158
10.0		+			433			

- (注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	127	16	49	31	18	
検体	312.5	—	154	16	36	30	16	
	625	—	106	21	36	29	17	
	1250	—	112	14	32	23	15	
	2500	—	125	17	40	23	18	
	5000	—	105	21	42	25	18	
対照(DMSO)		+	127	19	42	35	14	
検体	312.5	+	113	22	42	33	11	
	625	+	136	9	41	25	13	
	1250	+	142	16	40	26	17	
	2500	+	144	19	41	33	12	
	5000	+	132	14	42	33	18	
陽性 対照	SA	1.5	—	529	516			
	2-AF	0.1	—		179			
	2-NF	5.0	—			595		
	9-AA	80.0	—				509	
	2-AA	1.0	+	428			489	
		2.0	+		191			132
	10.0	+			482			

- (注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 混-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いた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 らの方法で変異原性を検定した。
検体は DMSO に溶解し、312.5～5000 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても最高用量で陰性対照群に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (SA)、2-アミノフルオレン (2-AF)、2-ニトロフルオレン (2-NF)、9-アミノアクリジン (9-AA) 及び 2-アミノアントラセン (2-AA) 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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

1 回目試験

(表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		-	119	11	41	20	7	
検体	312.5	-	134	13	37	21	7	
	625	-	118	13	45	21	8	
	1250	-	132	12	46	19	11	
	2500	-	123	12	39	20	6	
	5000	-	148	13	42	18	10	
対照(DMSO)		+	128	11	49	33	12	
検体	312.5	+	131	11	51	25	12	
	625	+	125	13	42	24	11	
	1250	+	122	12	40	27	11	
	2500	+	138	12	40	24	9	
	5000	+	114	15	51	19	6	
陽性 対照	SA	1.5	-	601	401			
	2-AF	0.1	-			110		
	2-NF	5.0	-				577	
	9-AA	80.0	-				583	
	2-AA	1.0	+	387			439	
		2.0	+		191			121
10.0		+			241			

- (注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	134	20	46	22	10	
検体	312.5	—	135	21	51	26	9	
	625	—	123	14	44	29	12	
	1250	—	108	12	51	28	8	
	2500	—	127	13	51	30	7	
	5000	—	138	15	54	19	6	
対照(DMSO)		+	128	17	59	31	14	
検体	312.5	+	148	17	46	31	11	
	625	+	138	18	52	35	13	
	1250	+	115	19	46	27	15	
	2500	+	146	14	45	29	15	
	5000	+	126	12	55	27	12	
陽性 対照	SA	1.5	—	581	422			
	2-AF	0.1	—		108			
	2-NF	5.0	—			563		
	9-AA	80.0	—				539	
	2-AA	1.0	+	403			398	
		2.0	+		141			124
	10.0	+			252			

(注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 混-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、312.5～5000 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても最高用量で陰性対照群に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (SA)、2-アミノフルオレン (2-AF)、2-ニトロフルオレン (2-NF)、9-アミノアクリジン (9-AA) 及び 2-アミノアントラセン (2-AA) 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。

1 回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		-	90	19	52	18	13	
検体	312.5	-	100	17	45	17	12	
	625	-	120	16	53	23	10	
	1250	-	96	16	43	19	15	
	2500	-	128	17	46	18	14	
	5000	-	108	11	49	20	11	
対照(DMSO)		+	135	18	49	25	10	
検体	312.5	+	104	18	46	17	15	
	625	+	129	20	50	20	15	
	1250	+	115	16	54	34	15	
	2500	+	118	18	44	24	14	
	5000	+	151	18	51	22	14	
陽性 対照	SA	1.5	-	610	279			
	2-AF	0.1	-		189			
	2-NF	5.0	-			732		
	9-AA	80.0	-				494	
	2-AA	1.0	+	502			626	
		2.0	+		120			124
	10.0	+			425			

(注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエレクトロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	122	22	52	23	8	
検体	312.5	—	114	17	49	20	7	
	625	—	132	13	49	18	8	
	1250	—	123	15	45	20	8	
	2500	—	135	15	46	22	9	
	5000	—	120	17	43	20	6	
対照(DMSO)		+	132	18	47	21	8	
検体	312.5	+	135	23	39	24	8	
	625	+	115	17	45	26	8	
	1250	+	121	11	35	20	14	
	2500	+	128	21	43	22	10	
	5000	+	161	21	44	19	12	
陽性 対照	SA	1.5	—	635	253			
	2-AF	0.1	—		239			
	2-NF	5.0	—			747		
	9-AA	80.0	—				496	
	2-AA	1.0	+	542			546	
		2.0	+		146			162
10.0		+			500			

- (注) 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 混-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いたラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、312.5～5000 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても最高用量で陰性対照群に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、2500 µg/プレート以上の濃度で検体の析出が認められた。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (SA)、2-アミノフルオレン (2-AF)、2-ニトロフルオレン (2-NF)、9-アミノアクリジン (9-AA) 及び 2-アミノアントラセン (2-AA) 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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1 回目試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		-	103	16	42	25	12	
検体	312.5	-	89	14	46	20	14	
	625	-	111	12	48	16	8	
	1250	-	95	16	47	17	12	
	2500	-	104*	16*	42*	21*	11*	
	5000	-	103*	19*	39*	22*	11*	
対照(DMSO)		+	106	17	51	24	7	
検体	312.5	+	97	17	50	29	8	
	625	+	106	12	45	28	8	
	1250	+	105	15	37	23	7	
	2500	+	100*	19*	45*	22*	7*	
	5000	+	102*	19*	49*	23*	8*	
陽性 対照	SA	1.5	-	595	425			
	2-AF	0.1	-		128			
	2-NF	5.0	-			750		
	9-AA	80.0	-				734	
	2-AA	1.0	+	415			419	
		2.0	+		194			124
10.0		+			406			

(注) * : 結晶析出
 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2 回目試験

(表中の数値は 2 反復の平均値)

薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩 基 置 換 型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	108	16	40	26	14	
検 体	312.5	—	108	18	50	28	12	
	625	—	106	14	42	27	11	
	1250	—	98	15	51	18	12	
	2500	—	99*	15*	41*	24*	7*	
	5000	—	101*	13*	44*	21*	11*	
対照(DMSO)		+	96	14	42	28	10	
検 体	312.5	+	98	14	41	27	10	
	625	+	109	13	45	22	11	
	1250	+	128	17	39	30	12	
	2500	+	106*	13*	49*	23*	13*	
	5000	+	102*	16*	42*	25*	12*	
陽 性 対 照	SA	1.5	—	486	409			
	2-AF	0.1	—		128			
	2-NF	5.0	—			752		
	9-AA	80.0	—				711	
	2-AA	1.0	+	428			489	
		2.0	+		193			132
	10.0	+			420			

(注) * : 結晶析出
 空欄 : 試験せず
 SA : アジ化ナトリウム
 2-AF : 2-アミノフルオレン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マイティワン1キロ粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 製-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度：3.0%粒剤

[組成]	テフリトリオン	3.0%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	97.0%

供試動物：Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系ラット、雄8週齢、雌9週齢、
体重：雄276.5～303.8g、雌212.7～235.6g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体に注射用水を加えて懸濁させ、投与前日に刈毛した頸背部に24時間塗布した。

観察・検査項目：一般状態及び生死を14日間観察した。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	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態、体重変動、剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マイティーン1キロ粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 製-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： 3.0%粒剤

[組成] テフリトリオン 3.0%
界面活性剤、鋳物質微粉等 97.0%

供試動物： NZW(Yac:NZW(KBL))系ウサギ (16 週齢 雄：体重 2.10~2.32kg)

1 群 雄 3 匹

観察期間： 72 時間観察

投与方法： 検体 0.5g をパッチ (2.5cm×2.5cm) に均一に広げ、注射用水で湿潤し、投与前日に剪毛したウサギの背部皮膚に適用した。4 時間閉塞貼付し、適用後皮膚に残った検体は微温湯を用いて除去した。

観察項目： 検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に、適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察した。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。

皮膚一次刺激指数はパッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を 4 で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 3 匹の値を平均して算出した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

動物 番号	項 目	最 高 評 点	塗 布 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮 腫	12	0	0	0	0
	合 計	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

紅斑及び浮腫の皮膚反応は全例で認められなかった。

検体の皮膚一次刺激指数は 0 であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対する刺激性はないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マイティワン1キロ粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度：3.0%粒剤

[組成] テフリルトリオン 3.0%
界面活性剤、鉱物質微粉等 97.0%

供試動物：NZW(Yac:NZW(KBL))系ウサギ (16週齢 雄：体重 2.16~2.31kg)

非洗眼群：雄 3匹、洗眼群：雄 3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体 0.1g をウサギの右眼に適用し、3匹は 30 秒後に注射用水で 30 秒間洗眼した。3匹については洗眼しなかった。左眼は無処置対照とした。

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項	目	最高*	適用後時間					
			1時間後	24時間後	48時間後	72時間後		
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	
		角膜混濁 面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0
	動物番号 2	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0	
		角膜混濁 面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0
動物番号 3	角膜混濁 程度	4	0	0	0	0		
	角膜混濁 面積	4	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合計**			330	10	4	0	0	
平均**			110	3.3	1.3	0.0	0.0	

*：判定基準の最高評点

**：Draize 法による評価点 (MTS：mean total score)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

項 日		最 高* 評 点	適 用 後 時 間				
			1 時 間 後	24 時 間 後	48 時 間 後	72 時 間 後	
洗 眼 群 (3 匹 平 均)	角 膜 混 濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0
		浮 腫	4	0.7	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
	合 計**		110	1.3	0.0	0.0	0.0

* : 判定基準の最高評点

** : Draize 法による評価点 (MTS : mean total score)

非洗眼群 :

投与後 1 時間の観察において、評点 1 の結膜浮腫 (3/3 例) 及び評点 1 の分泌物 (2/3 例) が認められたが、投与後 48 時間ですべて消失した。

検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS(Maximum mean total score)は、投与後 1 時間の 3.3 であることから、「極軽度の刺激性」に分類された。

洗眼群 :

投与後 1 時間の観察において評点 1 の結膜浮腫 (2/3 例) が認められたが、投与後 24 時間後ですべて消失した。

検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS(Maximum mean total score)は、投与後 1 時間の 3.3 であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して極軽度の刺激性があると結論した。洗眼効果についてはその傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マイテーターワン1キロ粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 製-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：3.0%粒剤

[組成] テフリトリオン 3.0%
界面活性剤、鉍物質微粉等 97.0%

供試動物：Hartley 系モルモット (5 週齢 雌：体重 301~388g)
1 群 10~20 匹(検体処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹)

観察期間：30 日間観察

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感 作； 検体 0.4g をパッチ (2×2cm) に広げ、注射用水で湿潤し、剪毛・剃毛した肩部位に適用した。陰性対照群については溶媒の注射用水を同様に適用した。6 時間閉塞貼付後にパッチを除去し、検体を適用した皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。7 及び 14 日後にも同様に処理した。

惹 起； 最終感作の 14 日後、検体処置群及び陰性対照群の左右腹側部を剪毛・剃毛した。検体 0.2g をパッチ (2×2cm) に広げ、注射用水で湿潤し、左腹側部に適用した。右腹側部には注射用水を同様に適用した。6 時間閉塞貼付後にパッチを除去し、検体を適用した皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目： 一般状態を毎日観察した。惹起後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応 (紅斑と浮腫の程度) を Magnusson & Kligman の判定基準に従って評価した。(下表)

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準：1969 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

結 果： 各群の感作率は次表のとおりである。

群	感 作	惹 起	供 試 動 物 数	感 作 反 応 動 物 数										感 ¹⁾ 作 率 (%)	
				24 時間					48 時間					24 時 間	48 時 間
				皮 膚 反 応 評 点				計	皮 膚 反 応 評 点				計		
0	1	2	3	0	1	2	3								
検 体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶 媒 (注射用水)	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照	CDNB (1.0%)	CDNB (0.1%)	10	0	0	7	3	10/10	0	0	7	3	10/10	100	100
	溶 媒 (オリーブオイル)	CDNB (0.1%)	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

(注)1. 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

2. 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間：2006.6.2～2006.7.15)

陽性対照物質：CDNB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene)

惹起後 24 及び 48 時間の観察において、皮膚反応は認められなかった (感作率 0%)。

以上の結果から、検体は本試験条件下において皮膚感作性は陰性であると結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーリンジャンボのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： オキサジクロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0%粒剤 (ジャンボ)

[組成]	オキサジクロメホン	2.0%
	テフリルトリオン	10.0%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	88.0%

供試動物： Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系ラット、8週齢、
体重：雌 166.5~179.4g、各段階 1群雌 3匹

観察期間： 14日間観察

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体に注射用水を加え懸濁し、1回強制経口投与した。投与前約 16時間絶食した。

観察・検査項目： 一般状態及び生死を 14日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態、体重変動、剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーワンジャンボのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： オキサジクロメホン 2.0% + テフリトリオン 10.0%粒剤 (ジャンボ)

[組成]	オキサジクロメホン	2.0%
	テフリトリオン	10.0%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	88.0%

供試動物： Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系ラット、雄 8 週齢、雌 9 週齢、
体重：雄 264.2～300.2g、雌 204.0～237.9g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体に注射用水を加えて懸濁させ、投与前日に刈毛した頸背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 一般状態及び生死を 14 日間観察した。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 皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態において雌雄とも異常は認められなかったが、投与部位の皮膚に投与後 1～2 日に紅斑が、投与後 3～5 日に痂皮形成が認められた。これらの皮膚刺激は投与後 8 日から異常は認められなかった。

体重変動では投与 3 日後において雌の対照群及び 2000mg/kg 群の 1 例で体重減少が認められたが、投与 7 日後からは順調な増加が認められた。

剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーワンジャンボのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： オキサジクロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0% 粒剤 (ジャンボ)

[組成]	オキサジクロメホン	2.0%
	テフリルトリオン	10.0%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	88.0%

供試動物： NZW(Yac:NZW(KBL))系ウサギ (16 週齢 雄：体重 2.10~2.18kg)

1 群 雄 3 匹

観察期間： 7 日間観察

投与方法： 検体 0.5g をパッチ (2.5cm×2.5cm) に均一に広げ、注射用水で湿潤し、投与前日に剪毛したウサギの背部皮膚に適用した。4 時間閉塞貼付し、適用後皮膚に残った検体は微温湯を用いて除去した。

観察項目： 検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に、適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察した。72 時間目の観察で皮膚反応が認められたので、可逆性を明確にさせるために 4 から 7 日目まで毎日観察を継続して行った。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。

皮膚一次刺激指数はパッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を 4 で割り、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 3 匹の値を平均して算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

動物 番号	項 目	最 高 評 点	塗 布 後 時 間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日
1	紅斑・痂皮	4	2	2	2*	2*	1*	0*	0*	0
	浮腫	4	2	2	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	2	2	2*	2*	1*	0*	0*	0
	浮腫	4	2	2	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	2	1*	1*	1*	0*	0*	0
	浮腫	4	2	2	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	5	6	5	5	3	0	0	0
	浮腫	12	6	6	0	0	0	0	0	0
	合 計	24	11	12	5	5	3	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.7	2.0	1.7	1.7	1.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	2.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	8	3.7	4.0	1.7	1.7	1.0	0.0	0.0	0.0

注) * : 鱗屑

パッチ除去後 1 時間において、評点 2 の紅斑が 2 例及び評点 1 の紅斑が 1 例で認められ、評点 2 の浮腫が全例で認められた。パッチ除去後 24 時間において、評点 2 の紅斑及び浮腫が全例で認められた。

これらの皮膚反応はパッチ除去後 4 日まで認められたが、パッチ除去後 5 日で消失した。

また、刺激反応の二次的変化と考えられる鱗屑がパッチ除去後 48 時間から認められたが、パッチ除去後 7 日に消失した。

検体の皮膚一次刺激指数は 2.8 であり、「中等度刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して中等度刺激物と結論した。

ユーワンジャンボのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： オキサジクロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0% 粒剤 (ジャンボ)

[組成]	オキサジクロメホン	2.0%
	テフリルトリオン	10.0%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	88.0%

供試動物： NZW(Yac:NZW(KBL))系ウサギ (16 週齢 雄：体重 1.95~2.29kg)

非洗眼群：雄 3 匹、洗眼群：雄 3 匹

観察期間： 5 日間観察

投与方法： 検体 0.1g をウサギの右眼に適用し、3 匹は 30 秒後に注射用水で 30 秒間洗眼した。3 匹については洗眼しなかった。左眼は無処置対照とした。

観察項目： 投与後 1、24、48、72、96 時間及び 5 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項	目	最高* 評点	適用後時間							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	5 日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁 程度	4	2	2	1	1	0	0	
		角膜混濁 面積	4	2	3	2	2	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁 程度	4	1	1	1	0	0	0	
		角膜混濁 面積	4	2	1	1	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜混濁 程度	4	1	1	0	0	0	0		
	角膜混濁 面積	4	2	1	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0	
合計**		330	70	60	23	14	2	0		
平均**		110	23.3	20.0	7.7	4.7	0.7	0.0		

*：判定基準の最高評点

**：Draize 法による評価点 (MTS：mean total score)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

項 目			最 高* 評 点	適 用 後 時 間			
				1 時 間 後	24 時 間 後	48 時 間 後	72 時 間 後
洗 眼 群 (3 匹 平 均)	角 膜 混 濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分 泌 物	3	1	0	0	0
	合 計**		110	6.0	2.0	0.0	0.0

*：判定基準の最高評点

**：Draize 法による評価点 (MTS：mean total score)

非洗眼群：

投与後 1 時間の観察において、評点 1~2 の角膜混濁、評点 2 の混濁広さ、評点 2 の結膜発赤、評点 2 の結膜浮腫、評点 1 の分泌物が認められた。これらの症状は投与後 5 日に消失した。

検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS(Maximum mean total score)は、投与後 1 時間の 23.3 であった。

洗眼群：

投与後 1 時間の観察において評点 1 の結膜発赤、評点 1 の結膜浮腫及び評点 1 の分泌物が認められた。これらの症状は投与後 48 時間に消失した。

検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS(Maximum mean total score)は、投与後 1 時間の 6.0 であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して中等度の刺激性があると結論した。洗眼効果については明らかな効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーワンジャンボのモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 製-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：オキサジクロメホン 2.0% + テフリルトリオン 10.0% 粒剤 (ジャンボ)

[組成]	オキサジクロメホン	2.0%
	テフリルトリオン	10.0%
	界面活性剤、鋳物質微粉等	88.0%

供試動物：Hartley 系モルモット (5 週齢 雌：体重 333~423g)

1 群 10~20 匹(検体処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹)

観察期間：30 日間観察

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感 作； 検体 0.4g をパッチ (2×2cm) に広げ、注射用水で湿潤し、剪毛・剃毛した肩部位に適用した。陰性対照群については溶媒の注射用水を同様に適用した。6 時間閉塞貼付後にパッチを除去し、検体を適用した皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。7 及び 14 日後にも同様に処理した。

惹 起； 最終感作の 14 日後、検体処置群及び陰性対照群の左右腹側部を剪毛・剃毛した。検体 0.2mL をパッチ (2×2cm) に広げ、注射用水で湿潤し、左腹側部に適用した。右腹側部には注射用水を同様に適用した。6 時間閉塞貼付後にパッチを除去し、検体を適用した皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

観察項目：一般状態を毎日観察した。惹起後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応（紅斑と浮腫の程度）を Magnusson & Kligman の判定基準に従って評価した。（下表）

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表（Magnusson & Kligman の基準：1969 年）

結果：各群の感作率は次表のとおりである。

群			供試動物数	感作反応動物数								感 ¹⁾ 作率 (%)			
				24 時間				48 時間							
感作	惹起			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	100% 検体	50% 検体	20	9	11	0	0	11/20	9	11	0	0	11/20	55	55
	溶媒 (注射用水)	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	CDNB (1.0%)	CDNB (0.1%)	10	0	0	4	6	10/10	0	0	4	6	10/10	100	100
	溶媒 (オリーブオイル)	CDNB (0.1%)	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

(注)1. 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

2. 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間：2006.11.15～2006.12.23)

陽性対照物質：CDNB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene)

検体処置群では惹起後 24 及び 48 時間で評点 1 の軽度またはまばらな紅斑が 11 例に認められた。(感作率 55%)。

以上の結果から、検体は本試験条件下において中等度の皮膚感作性があると結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ユーワンフロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： オキサジクロメホン 1.2% + テフリトリオン 6.0%水和剤（フロアブル）

[組成]	オキサジクロメホン	1.2%
	テフリトリオン	6.0%
	界面活性剤、水等	92.8%

供試動物： Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系ラット、8 週齢、

体重：雌 174.2～191.4g、各段階 1 群雌 3 匹

観察期間： 14 日間観察

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体に注射用水を加え懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前約 16 時間絶食した。

観察・検査項目： 一般状態及び生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	投与後 1 時間後発現 投与後 1 日に消失した
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態において、1 段階では異常は認められなかった。2 段階では投与後 4 時間で軟便及び下痢が 1 例、粘液便が 2 例に認められた。投与後 6 時間では下痢及び粘液便が 2 例、下腹部の汚れが 1 例に認められた。これらの症状は投与後 1 日に消失した。

体重変動、剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーワンフロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： オキサジクロメホン 1.2% + テフリトリオン 6.0%水和剤（フロアブル）

[組成]	オキサジクロメホン	1.2%
	テフリトリオン	6.0%
	界面活性剤、水等	92.8%

供試動物： Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系ラット、雄 8 週齢、雌 9 週齢、
体重：雄 285.7～304.8g、雌 215.1～240.2g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体をそのまま使用し、投与前日に刈毛した頸背部に 24 時間塗布した。

視察・検査項目： 一般状態及び生死を 14 日間観察した。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	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現期間及び消失時間	毒性症状は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態、体重変動、剖検において異常は認められなかった。

エーワンフロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： オキサジクロメホン 1.2% + テフリトリオン 6.0%水和剤（フロアブル）

[組成]	オキサジクロメホン	1.2%
	テフリトリオン	6.0%
	界面活性剤、水等	92.8%

供試動物： NZW(Yac:NZW(KBL))系ウサギ（16 週齢 雄：体重 2.14～2.23kg）

1 群 雄 3 匹

観察期間： 72 時間観察

投与方法： 検体 0.5mL をパッチ（2.5cm×2.5cm）に均一に広げ、投与前日に剪毛したウサギの背部皮膚に適用した。4 時間閉塞貼付し、適用後皮膚に残った検体は微温湯を用いて除去した。

観察項目： 検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に、適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察した。刺激性の変化は Draize 法の基準に従って採点した。皮膚一次刺激指数はパッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合算を 4 で割り、固体別の値を求め、さらに供試したウサギ 3 匹の値を平均して算出した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評 点	塗 布 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮 腫	12	0	0	0	0
	合 計	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	4	0.0	0.0	0.0	0.0

紅斑及び浮腫の皮膚反応は全例で認められなかった。

検体の皮膚一次刺激指数は 0 であり、「無刺激物」と分類された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対する刺激性はないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーワンフロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度： オキサジクロメホン 1.2% + テフリルトリオン 6.0%水和剤（フロアブル）

[組成]	オキサジクロメホン	1.2%
	テフリルトリオン	6.0%
	界面活性剤、水等	92.8%

供試動物： NZW(Yac:NZW(KBL))系ウサギ（16週齢 雄：体重 2.23～2.50kg）

非洗眼群：雄 3匹、洗眼群：雄 3匹

観察期間： 72時間観察

投与方法： 検体 0.1mL をウサギの右眼に適用し、3匹は 30秒後に注射用水で 30秒間洗眼した。3匹については洗眼しなかった。左眼は無処置対照とした。

観察項目： 投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高* 評点	適用後時間					
		1時間後	24時間後	48時間後	72時間後		
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁 程度	4	0	0	0	
		角膜混濁 面積	4	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0
	動物番号 2	角膜混濁 程度	4	0	0	0	
		角膜混濁 面積	4	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0
動物番号 3	角膜混濁 程度	4	0	0	0		
	角膜混濁 面積	4	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	
合計**	330	0	0	0	0		
平均**	110	0.0	0.0	0.0	0.0		

*：判定基準の最高評点

**：Draize 法による評価点 (MTS：mean total score)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

項 目			最高* 評点	適用後時間			
				1時間後	24時間 後	48時間 後	72時間 後
洗 眼 群 (3匹平 均)	角 膜 混 濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計**			110	0.0	0.0	0.0

*：判定基準の最高評点

**：Draize法による評価点 (MTS：mean total score)

非洗眼群：

試験期間中、眼刺激性の変化は認められなかった。

検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS(Maximum mean total score)は、0.0 であった。

洗眼群：

試験期間中、眼刺激性の変化は認められなかった。

検体の刺激性を Kay and Calandra の方法で分類すると、MMTS(Maximum mean total score)は、0.0 であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して刺激性はないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

エーワンフロアブルのモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： オキサジクロメホン 1.2% + テフリトリオン 6.0%水和剤 (フロアブル)

〔組成〕	オキサジクロメホン	1.2%
	テフリトリオン	6.0%
	界面活性剤、水等	92.8%

供試動物： Hartley 系モルモット (5 週齢 雌；体重 338～393g)

1 群 10～20 匹(検体処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹)

観察期間： 30 日間観察

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感 作； 検体 0.4mL をパッチ (2×2cm) に広げ、剪毛・剃毛した肩部位に適用した。陰性対照群については溶媒の注射用水を同様に適用した。6 時間閉塞貼付後にパッチを除去し、検体を適用した皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。7 及び 14 日後にも同様に処理した。

惹 起； 最終感作の 14 日後、検体処置群及び陰性対照群の左右腹側部を剪毛・剃毛した。検体 0.2mL をパッチ (2×2cm) に広げ、左腹側部に適用した。右腹側部には注射用水を同様に適用した。6 時間閉塞貼付後にパッチを除去し、検体を適用した皮膚を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目： 一般状態を毎日観察した。惹起後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応 (紅斑と浮腫の程度) を Magnusson & Kligman の判定基準に従って評価した。
(下表)

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligman の基準：1969 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果: 各群の感作率は次表のとおりである。

群	供試動物数		感作反応動物数										感 ¹⁾ 作率 (%)			
			24 時間					48 時間								
			感 作	惹 起	計	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				24 時間	48 時間
						0	1	2	3		0	1	2	3		
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	
	溶媒 (注射用水)	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	
陽性対照	CDNB (1.0%)	CDNB (0.1%)	10	0	0	7	3	10/10	0	0	7	3	10/10	100	100	
	溶媒 (オリーブオイル)	CDNB (0.1%)	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	

(注)1. 感作率 (%) = (評点 1 以上の皮膚反応を示した物数 / 使用動物数) × 100

2. 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間: 2006.6.2~2006.7.15)

陽性対照物質: CDNB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene)

惹起後 24 及び 48 時間の観察において、皮膚反応は認められなかった (感作率 0%)。

以上の結果から、検体は本試験条件下において皮膚感作性は陰性であると結論した。