

(9) 変異原性

1) 遺伝子突然変異(誘発性) 細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T-18)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

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、TA102、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。ただし、代謝活性化系存在下の確認試験はプレインキュベーション法で行った。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。

TA100 株および WP2uvrA を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下で 20.6 ~ 5000 $\mu$ g/プレート の 6 濃度で予備試験を実施した結果、生育は正常で、復帰変異コロニー数の減少は認められなかった。従って本試験および確認試験の最高濃度を 5000 $\mu$ g/プレート とし、公比 2 で希釈した 5 濃度について実施した。

結 果： 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株および濃度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、陽性対照として用いた 2-AA、9-AA、CPA、NaN<sub>3</sub>、4-NQO、MC および 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化系の存在下および非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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

表1 本試験の結果

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	-	29 26(26) 24	160 111(137) 139	306 230(258) 237	28 24(26) 26	30 27(27) 25	8 10(9) 9
	チアトキサム	312.5	32 36(33) 31	147 149(147) 145	301 265(272) 249	15 20(19) 21	24 24(24) 25	15 16(13) 8
		625	25 21(22) 21	140 150(147) 152	199 257(242) 270	20 20(21) 24	27 27(26) 24	16 8(10) 6
		1250	19 20(20) 20	149 116(141) 159	280 243(254) 240	16 17(17) 19	27 36(30) 26	15 15(13) 9
		2500	28 26(24) 18	132 150(147) 158	283 258(281) 302	19 13(16) 17	30 31(29) 27	17 13(16) 19
		5000	20 18(20) 22	150 157(152) 148	233 245(242) 247	20 14(18) 20	30 29(30) 30	4 12(11) 16
	陽性対照	名称	4-NQO	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
		濃度 (µg/プレート)	2	2	0.5	2	5	80
		コロニー数/プレート	734 961(790) 675	861 906(899) 929	1125 1048(1085) 1082	696 732(729) 760	735 823(801) 846	693 685(677) 654
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	42 48(44) 43	158 177(158) 139	252 231(234) 220	28 14(22) 24	50 41(44) 41
チアトキサム		312.5	40 44(38) 30	171 159(167) 172	234 207(222) 224	20 19(23) 29	63 39(47) 38	15 9(13) 14
		625	36 42(38) 37	157 170(158) 146	235 221(237) 256	12 20(19) 25	57 44(51) 52	17 21(18) 17
		1250	33 38(36) 36	145 175(163) 169	232 212(220) 217	29 14(21) 19	30 41(41) 51	14 15(14) 12
		2500	36 36(37) 40	152 185(169) 169	206 206(214) 231	24 17(22) 25	30 44(38) 39	17 14(17) 20
		5000	48 29(36) 30	151 197(173) 172	204 230(206) 185	21 20(19) 17	49 37(40) 33	17 17(15) 12
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度 (µg/プレート)	20	1.5	5	200	1.5	1.5
		コロニー数/プレート	964 927(944) 941	2034 1974(2006) 2011	1396 1241(1357) 1433	242 264(265) 288	1903 1910(1916) 1936	289 376(347) 377

( )内は各プレートの平均値  
 4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド  
 NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム  
 2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C  
 9-AA : 9-アミノアクリジン  
 2-AA : 2-アミノアントラセン  
 CPA : シクロホスファミド

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

表2 確認試験の結果

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	-	30 19(22) 16	132 103(121) 127	302 261(284) 288	19 18(19) 20	21 17(21) 24	8 6(6) 5
	チアマトキサム	312.5	21 21(22) 24	128 134(130) 127	296 283(300) 321	21 14(16) 12	19 18(17) 15	14 7(10) 8
		625	17 20(21) 25	124 135(127) 122	278 288(277) 265	13 20(14) 8	13 28(23) 29	7 13(11) 14
		1250	24 16(18) 13	129 112(126) 138	293 272(281) 278	15 9(13) 15	24 19(20) 17	7 3(6) 8
		2500	18 18(19) 20	129 93(113) 117	321 283(318) 351	15 15(16) 18	17 19(20) 23	6 12(8) 6
		5000	24 14(18) 16	124 127(127) 129	261 284(291) 327	12 9(13) 18	18 19(21) 26	7 6(7) 7
	陽性対照	名称	4-NQO	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
		濃度 (µg/プレート)	2	2	0.5	2	5	80
		コロニー数/プレート	1032 1099(1047) 1009	1031 1088(1067) 1081	1028 1085(1055) 1052	692 701(699) 705	828 859(839) 829	1011 1024(1043) 1095
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	14 26(23) 29	139 123(130) 127	296 268(274) 258	15 16(15) 14	43 38(38) 32
チアマトキサム		312.5	21 21(20) 19	122 134(142) 171	300 288(299) 309	6 12(12) 19	29 31(30) 29	5 8(9) 13
		625	13 25(18) 17	157 141(145) 138	293 307(296) 288	12 19(19) 26	32 26(30) 31	14 9(12) 13
		1250	19 25(21) 20	159 125(133) 114	297 279(294) 307	13 15(14) 14	29 24(27) 27	9 4(7) 8
		2500	24 24(22) 18	141 125(142) 161	302 294(298) 297	18 17(16) 12	24 28(24) 21	7 15(11) 12
		5000	19 15(18) 20	149 147(141) 127	307 284(294) 292	14 12(14) 17	36 25(30) 28	2 12(8) 10
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度 (µg/プレート)	20	1.5	5	200	1.5	1.5
		コロニー数/プレート	884 883(865) 829	1747 2007(1922) 2012	1281 1112(1216) 1255	240 247(256) 281	1826 1839(1852) 1891	391 342(375) 391

( )内は各プレートの平均値  
 4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド  
 NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム  
 2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C  
 9-AA : 9-アミノアクリジン  
 2-AA : 2-アミノアントラセン  
 CPA : シクロホスファミド

2) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No.T-33)

試験機関：バルティス クロップ プロテクション社(スイス国)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

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, TA102, TA1535, TA1537) を用い、マウスの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

代謝活性化系は、薬物代謝酵素誘導条件ごとに調製し、各試験に用いた。検体は飼料中に混入し 0、50、500 および 2500 ppm の濃度でマウスに 14 日間混餌投与、アロクロール 1254 は 500 mg/kg の用量でマウスに 5 日間腹腔内投与した後、それぞれ摘出した肝から S-9 mix を作製した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、用量範囲は 312.5~5000 µg/プレートで 5 段階濃度とした。

なお、溶媒対照および陽性対照は代謝活性化系の存在下および非存在下で実施した。

各試験に用いた代謝活性化系

	薬物代謝酵素誘導の条件/投与量
試験 1	無処理 (薬物代謝酵素誘導なし)
試験 2	アロクロール 1254 500 mg/kg/日、5 日間腹腔内投与
試験 3	検体 50 ppm、14 日間混餌投与
試験 4	検体 500 ppm、14 日間混餌投与
試験 5	検体 2500 ppm、14 日間混餌投与
試験 6	検体 2500ppm、14 日間混餌投与

判定基準 ;サルモネラ菌 TA98、TA1535、TA1537 のいずれかの菌株については、いずれかの濃度でプレートあたりの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の少なくとも 2 倍で、再現性がある場合、あるいはサルモネラ菌 TA100 あるいは TA102 については、いずれかの濃度でプレートあたりの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の 1.5 倍以上で、再現性のある増加が認められる場合、検体は復帰突然変異原性について陽性と判定した。

結果： 結果を表 1 および表 6 に示す。

検体を投与したマウス、アロクロールを投与したマウス、無処理のマウスのそれぞれの肝 S-9 画分から調製した代謝活性化系の存在下で、検体処理群はいずれの菌株および濃度においても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、ベンゾ(a)ピレン、シクロホスファミド、2-アセトアミドフルオレン、N-ニトロソ-ジメチルアミンでは全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において代謝活性化系存在下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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

表 1. 試験 1 の結果

(薬物代謝酵素誘導をしなかった肝から調製した S-9 mix を用いた試験)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
+	溶媒対照 (DMSO)	—	117 89 (105) 109	223 254 (236) 230	14 20 (16) 14	32 43 (37) 37	8 9 (8) 8	
	チアメキサム	312.5	108 103 (107) 109	232 237 (235) 235	16 19 (18) 18	31 49 (36) 29	12 4 (8) 7	
		625	84 87 (84) 80	221 206 (219) 229	12 14 (15) 19	29 28 (29) 31	4 6 (5) 6	
		1250	77 77 (82) 92	240 206 (216) 201	13 9 (13) 17	50 37 (39) 29	4 13 (9) 11	
		2500	81 74 (80) 84	224 241 (218) 188	15 16 (14) 12	26 32 (36) 49	5 12 (10) 12	
		5000	73 79 (80) 89	165 187 (178) 181	8 18 (14) 16	31 24 (25) 20	8 7 (9) 13	
		陽性対照	名称	B(a)P	2-AA	CPA	2-AAF	2-AA
	濃度 (µg/プレート)		1.0	4.0	200	1.0	1.5	
	コロニー数/プレート		270 225 (239) 223	650 651 (663) 687	272 258 (274) 292	664 440 (517) 447	86 88 (101) 128	
	-#	溶媒対照 (DMSO)	—	129 122 (126) 126	289 258 (289) 321	30 16 (21) 17	33 33 (32) 31	13 13 (12) 9
		陽性対照	名称	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
			濃度 (µg/プレート)	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
コロニー数/プレート			1025 1136 (1109) 1167	1058 1025 (945) 752	511 507 (499) 480	264 301 (255) 199	182 401 (288) 280	

S-9 mix 存在下：プレインキュベーション法 S-9mix 非存在下：プレート法

#：S-9 mix 非存在下における溶媒対照と陽性対照の試験結果は、試験 1 および試験 2 で共用

( )内は各プレートの平均値

2-AA : 2-アミノアントラセン

2-AAF : 2-アセトアミドフルオレン

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

MC : マイトマイシン-C

B(a)P : ベンゾ(a)ピレン

CPA : シクロホスファミド

2-NF : 2-ニトロフルオレン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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

表 2. 試験 2 の結果

(アロクロール 1254 で薬物代謝酵素誘導をした肝から調製した S-9 mix を用いた試験)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
+	溶媒対照 (DMSO)	—	116 109 (114) 117	209 211 (205) 196	17 14 (15) 15	48 42 (40) 31	14 8 (9) 6	
	チアトキサム	312.5	117 116 (120) 127	219 213 (204) 180	14 6 (15) 24	42 43 (39) 31	16 20 (15) 9	
		625	127 124 (122) 114	216 224 (220) 220	14 17 (17) 21	30 30 (36) 48	17 8 (13) 14	
		1250	129 123 (121) 111	212 199 (210) 219	15 12 (17) 24	39 40 (41) 44	15 16 (13) 8	
		2500	112 129 (121) 122	164 230 (206) 225	18 12 (14) 13	32 52 (39) 32	13 5 (12) 19	
		5000	113 114 (121) 136	145 153 (157) 173	13 13 (15) 18	30 43 (32) 24	6 8 (9) 13	
		陽性対照	名称	DMN	—	—	2-AAF	—
	濃度 (µg/プレート)		750	—	—	1.0	—	
	コロニー数/プレート		211 280 (259) 285	—	—	582 595 (578) 556	—	
	-#	溶媒対照 (DMSO)	—	129 122 (126) 126	289 258 (289) 321	30 16 (21) 17	33 33 (32) 31	13 13 (12) 9
		陽性対照	名称	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
			濃度 (µg/プレート)	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
コロニー数/プレート			1025 1136 (1109) 1167	1058 1025 (945) 752	511 507 (499) 480	264 301 (255) 199	182 401 (288) 280	

S-9 mix 存在下：プレインキュベーション法 S-9 mix 非存在下：プレート法

#：S-9 mix 非存在下における溶媒対照と陽性対照の試験結果は、試験 1 および試験 2 で共用

( )内は各プレートの平均値

DMN：N-ニトロソ-ジメチルアミン

2-AAF：2-アセトアミドフルオレン

NaN<sub>3</sub>：アジ化ナトリウム

2-NF：2-ニトロフルオレン

MC：マイトマイシン-C

9-AA：9-アミノアクリジン

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

表 3. 試験 3 の結果

(チアメトキサム 50ppm を投与し、薬物代謝酵素誘導をした肝から調製した S-9 mix を用いた試験)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537		
+	溶媒対照 (DMSO)	—	98 136 (124) 137	272 307 (296) 308	19 24 (19) 14	29 27 (29) 31	16 5 (11) 12		
		312.5	114 128 (121) 122	230 230 (250) 289	15 13 (16) 21	25 36 (32) 36	16 9 (14) 16		
			625	108 113 (114) 122	289 288 (278) 258	17 26 (20) 16	30 31 (31) 32	12 15 (13) 12	
	1250			127 108 (112) 100	231 301 (291) 342	19 16 (21) 28	31 37 (32) 27	15 12 (13) 12	
		2500		134 103 (109) 90	225 291 (265) 278	13 16 (13) 9	37 33 (34) 31	8 14 (13) 16	
			5000	111 114 (116) 122	269 246 (258) 259	19 16 (17) 15	20 19 (19) 19	12 14 (13) 12	
	陽性対照			名称	DMN	—	—	2-AAF	—
		濃度 (µg/プレート)		750	—	—	1.0	—	
		コロニー数/プレート	321 309 (332) 367	—	—	536 692 (607) 593	—		
	-S	溶媒対照 (DMSO)	—	108 124 (118) 121	291 297 (312) 349	9 21 (15) 14	20 20 (20) 19	15 18 (16) 16	
			陽性対照	名称	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
				濃度 (µg/プレート)	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
		コロニー数/プレート		1017 949 (984) 986	1272 1328 (1233) 1100	604 661 (632) 632	293 360 (305) 261	914 968 (934) 920	

S-9 mix 存在下：プレインキュベーション法 S-9mix 非存在下：プレート法

§：S-9 mix 非存在下における溶媒対照と陽性対照の試験結果は、試験 3 および試験 4 で共用

( )内は各プレートの平均値

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

2-AAF : 2-アセトアミドフルオレン

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

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

表 4. 試験 4 の結果

(チアメトキサム 500ppm を投与し、薬物代謝酵素誘導をした肝から調製した S-9 mix を用いた試験)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
+	溶媒対照 (DMSO)	—	111 109 (112) 116	329 296 (303) 283	7 15 (13) 17	21 28 (26) 29	13 19 (16) 17	
	チアメトキサム	312.5	98 108 (114) 136	295 245 (277) 292	14 24 (18) 15	24 27 (25) 25	13 9 (13) 16	
		625	121 121 (117) 109	267 189 (235) 248	16 9 (14) 16	37 32 (29) 18	8 6 (8) 9	
		1250	120 112 (118) 121	206 173 (212) 257	13 14 (13) 13	32 25 (31) 36	6 18 (10) 6	
		2500	108 112 (111) 113	186 199 (183) 163	18 15 (15) 12	28 36 (29) 24	6 8 (7) 6	
		5000	98 115 (109) 114	173 126 (152) 157	15 12 (14) 15	30 27 (26) 20	13 16 (16) 19	
		陽性対照	名称	DMN	—	—	2-AAF	—
	濃度 (µg/プレート)		750	—	—	1.0	—	
	コロニー数/プレート		321 309 (332) 367	—	—	536 692 (607) 593	—	
	-§	溶媒対照 (DMSO)	—	108 124 (118) 121	291 297 (312) 349	9 21 (15) 14	20 20 (20) 19	15 18 (16) 16
		陽性対照	名称	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
			濃度 (µg/プレート)	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
			コロニー数/プレート	1017 949 (984) 986	1272 1328 (1233) 1100	604 661 (632) 632	293 360 (305) 261	914 968 (934) 920

S-9 mix 存在下：プレインキュベーション法 S-9mix 非存在下：プレート法

§：S-9 mix 非存在下における溶媒対照と陽性対照の試験結果は、試験 3 および試験 4 で共用

( )内は各プレートの平均値

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

2-AAF : 2-アセトアミドフルオレン

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン



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

表 5. 試験 5 の結果

(チアメトキサム 2500ppm を投与し、薬物代謝酵素誘導をした肝から調製した S-9 mix を用いた試験)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537		
+	溶媒対照 (DMSO)	—	120 93 (104) 100	261 269 (261) 253	17 19 (16) 13	42 42 (41) 38	9 7 (10) 14		
		312.5	113 114 (109) 100	204 244 (230) 242	18 14 (17) 19	38 38 (40) 44	15 7 (13) 16		
			625	127 96 (107) 99	249 246 (246) 242	21 21 (20) 19	42 43 (42) 42	8 14 (10) 9	
	1250			105 91 (102) 111	243 248 (237) 221	16 21 (20) 24	18 19 (21) 26	9 9 (9) 9	
		2500		100 98 (93) 81	233 261 (249) 253	13 24 (21) 26	30 27 (28) 28	7 12 (11) 14	
			5000	81 63 (84) 108	194 201 (211) 237	13 17 (15) 16	18 29 (23) 23	6 13 (11) 14	
	陽性対照			名称	DMN	—	—	2-AAF	—
		濃度 (µg/プレート)		750	—	—	1.0	—	
		コロニー数/プレート	495 493 (598) 807	—	—	439 343 (455) 582	—		
	—	溶媒対照 (DMSO)	—	108 133 (127) 140	276 277 (283) 295	17 22 (20) 20	24 28 (27) 30	15 4 (9) 7	
			陽性対照	名称	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
				濃度 (µg/プレート)	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
		コロニー数/プレート		1053 1062 (1079) 1121	1120 1130 (1143) 1180	760 644 (691) 669	302 324 (301) 277	1093 919 (980) 928	

S-9 mix 存在下：プレインキュベーション法 S-9mix 非存在下：プレート法

( )内は各プレートの平均値

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

2-AAF : 2-アセトアミドフルオレン

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

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

表 6. 試験 6 の結果

(チアメトキサム 2500ppm を投与し、薬物代謝酵素誘導をした肝から調製した S-9 mix を用いた試験)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537		
+	溶媒対照 (DMSO)	—	88 85 (84) 79	237 217 (222) 211	17 25 (20) 17	41 39 (45) 56	11 14 (15) 20		
		312.5	88 78 (90) 105	252 233 (238) 230	18 17 (15) 9	65 49 (52) 42	9 12 (10) 9		
			625	93 80 (91) 101	281 213 (233) 206	16 18 (19) 24	41 48 (41) 33	9 7 (10) 15	
	1250			99 80 (87) 81	224 213 (218) 218	17 15 (17) 19	41 36 (40) 44	13 16 (14) 13	
		2500		89 101 (93) 90	189 194 (195) 201	17 28 (19) 13	40 52 (44) 41	8 14 (10) 8	
			5000	87 93 (85) 76	247 181 (209) 200	27 15 (20) 18	40 33 (39) 45	16 13 (15) 15	
	陽性対照			名称	DMN	—	—	2-AAF	—
		濃度 (µg/プレート)		750	—	—	1.0	—	
		コロニー数/プレート	325 279 (314) 338	—	—	386 403 (403) 420	—		
	—	溶媒対照 (DMSO)	—	139 117 (132) 139	289 237 (265) 269	18 12 (17) 21	37 26 (31) 29	8 7 (8) 8	
			陽性対照	名称	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
				濃度 (µg/プレート)	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
		コロニー数/プレート		1119 1209 (1148) 1117	1128 992 (1075) 1105	428 380 (415) 438	290 186 (258) 297	692 508 (622) 667	

S-9 mix 存在下：プレインキュベーション法

S-9mix 非存在下：プレート法

( )内は各プレートの平均値

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

2-AAF : 2-アセトアミドフルオレン

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

3) チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験

(資料 No.T-19)

試験機関：チバガイギー社 (スイ国)

報告書作成年：1996 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方 法： 継代培養したチャイニーズハムスター-V-79 細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下で 6-チオグアニン耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。

したがって、本試験の最高濃度を代謝活性化系存在下では 3330.00 $\mu$ g/ml、非存在下では 1665.00 $\mu$ g/ml とし、4 濃度について試験を実施した。確認試験の最高濃度は代謝活性化系存在下では 3330.00 $\mu$ g/ml、非存在下では 2220.00 $\mu$ g/ml とした。検体の処理時間は代謝活性化系存在下では 5 時間、非存在下では 21 時間とした。発現時間を 7~8 日間とし、細胞を選抜培養液(6-チオグアニン添加)で培養し、6 チオグアニン耐性コロニーを計数した。突然変異発現頻度に統計学的有意な増加傾向や用量相関性が認められた場合に陽性と判断した。

結 果： 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの濃度においても突然変異の発現頻度に溶媒対照群との差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた N-ニトロソジメチルアミン(DMN)およびエチルメタンサルフォネート(EMS)には溶媒対照と比較して明らかな突然変異発現頻度の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化系の存在下および非存在下で、チャイニーズハムスター-V79 細胞に対して突然変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1 本試験の結果

S9-mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	突然変異発現頻度 ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異比率*
+	溶媒対照 (DMSO)	—	6.98	1.00
	チアメキサム	123.3333	8.11	1.16
		370.0	7.53	1.08
		1110.0	6.94	0.99
		3330.0	6.97	1.00
陽性対照 (DMN)	1.0 ( $\mu\text{l/ml}$ )	120.76	17.29	
-	溶媒対照 (DMSO)	—	8.01	1.0
	チアメキサム	61.6667	6.13	0.77
		185.0	8.29	1.04
		555.0	7.90	0.99
		1665.0	7.73	0.97
陽性対照 (EMS)	0.3 ( $\mu\text{l/ml}$ )	1514.49	189.19	

表 2 確認試験の結果

S9-mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	突然変異発現頻度 ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異比率*
+	溶媒対照 (DMSO)	—	3.36	1.00
	チアメキサム	416.25	3.05	0.91
		832.50	3.28	0.98
		1665.0	3.41	1.01
		3330.0	4.20	1.25
陽性対照 (DMN)	1.0 ( $\mu\text{l/ml}$ )	122.87	36.53	
-	溶媒対照 (DMSO)	—	4.00	1.0
	チアメキサム	277.50	3.94	0.98
		555.0	3.84	0.96
		1110.0	3.39	0.85
		2220.0	**	**
陽性対照 (EMS)	0.3 ( $\mu\text{l/ml}$ )	1748.34	436.98	

\* : それぞれの溶媒対照に対する比、\*\* : 成育阻害率が高く(96.65%)、調査不能、  
DMN : N-ニトロソジメチルアミン、EMS : エチルメタンサルフォネート

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

(資料 No.T-20)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

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卵巣細胞 (CHO-CCL 61) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた。

したがって、確認試験では、代謝活性化系の存在下で 4540~425.63 $\mu$ g/ml、非存在下では 2270~212.81 $\mu$ g/ml の 8 濃度を設定し、細胞毒性試験を実施した。その結果、有糸分裂を 50~80%抑制する濃度を最高濃度とする 3 濃度を選択した。以下の試験条件で染色体異常を観察した。

代謝活性化系非存在下

本試験：283.75、567.5 および 1135 $\mu$ g/ml で 21 時間暴露。

確認試験：1135、1702.5 および 2270 $\mu$ g/ml で 21 時間暴露。

：851.25、1135 および 1702.5 $\mu$ g/ml で 45 時間暴露。

代謝活性化系存在下

本試験：1135、2270 および 4540 $\mu$ g/ml で 3 時間暴露/18 時間回復。

確認試験：2270、3405 および 4540 $\mu$ g/ml で 3 時間暴露/18 時間回復。

：2270、3405 および 4540 $\mu$ g/ml で 3 時間暴露/42 時間回復。

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

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

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

本試験では、いずれにおいても異常細胞数の増加はみられなかった。確認試験では、代謝活性化系存在下で 3 時間暴露(回復時間 42 時間)した場合の 3405 $\mu$ g/ml において、1.5%の細胞で統計学的に有意な特異的染色体異常の増加が認められた。しかし、この数値は背景データ(平均 1.843、範囲 0~6.5、試験数 84)の範囲内であり、陽性判断の基準外であった。さらに、各項目にはいずれにも統計学的有意差は認められなかった。

染色分体ギャップ型の非特異型染色体異常は通常認められる範囲内であった。

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

一方、陽性対照のシクロホスファミドは代謝活性化系の存在下で、マイトマイシン C は非存在下で、染色体異常を有する細胞数の統計学的有意な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下において本剤は染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

表1 本試験の結果

S-9 mix	処理時間	薬物	濃度 (µg/ml)	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) #	異常を有する細胞率 (%) ##	染色体異常数									
							特異的異常				数的異常			複合型異常	非特異的異常	
							染色体		染色体交換	多倍数体 (%)	核内倍加	染色体欠失	染色体交換			染色体交換
							欠失	交換								
-	21h	溶媒対照 <sup>1)</sup>	-	200	100	1.5	2	1	1	2.5						
		チアトキサム	283.75	200	95.76	0.5	1	1	2	2					6	
		チアトキサム	567.5	200	91.53	3.0	1	2	3	2					5	
		チアトキサム	1135	200	77.12	1.5	2	1	1	2					2	
+	3h (18h) <sup>4)</sup>	陽性対照 <sup>2)</sup>	0.2	50	-	66.0***	19	16	3	1	1				11	
		溶媒対照 <sup>1)</sup>	-	200	100.00	3.0	4	2	1	2					3	
		チアトキサム	1135	200	88.18	3.0	3	2	1	2					1	
		チアトキサム	2270	200	80.41	2.5	1	4	4	2					4	
		陽性対照 <sup>3)</sup>	4540	200	62.16	4.5	5	4	2	1	1			8		
		陽性対照 <sup>3)</sup>	20	50	-	54.0***	22	13	2	3.5				13		

# : 溶媒対照を100とした分裂指数  
 ## : ギャップおよび数的異常を除く  
 \*\*\* : 統計学的有意性 P<=0.001

- 1) : ジメチルスルフォキシド
- 2) : マイトマイシンC
- 3) : シクロホスファמיד
- 4) : 回復時間

表 2 確認試験の結果

S-9 mix	処理時間	薬物	濃度 (µg/ml)	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) #	異常を有する細胞率 (%) ##	染色体異常数						
							特異的異常		数的異常		複合型異常	非特異的異常	
							染色体		多倍数体 (%)	核内倍加			
							交換	欠失			交換	欠失	
-	21h	溶媒対照 <sup>1)</sup>	-	200	100	0.5	1			1.5			3
		チマトキサム	1135	200	74.67	0.5	1			3.5			1
			1702.5	200	62.22	1.0	1	1		1.5			2
-	45h	陽性対照 <sup>2)</sup>	2270	200	44.00	1.0	2			1.0			5
		溶媒対照 <sup>1)</sup>	0.2	50	-	60.0***	15	19	4	1	1		7
			-	200	100	1.0				2	3.0		
+	3h (18h) <sup>4)</sup>	チマトキサム	851.25	200	84.27	0.5	1			2.0			2
			1135	200	77.53	0.5	1			3.5			1
		溶媒対照 <sup>1)</sup>	1702.5	200	69.66	1.5	3			5.0			1
+	3h (42h)	チマトキサム	-	200	100	1.5	2		1	6.5	1		4
			2270	200	91.54	0.5		1		4.0			4
		陽性対照 <sup>3)</sup>	3405	200	85.77	1.0			2	3.5	1		4
+	3h (42h)	チマトキサム	4540	200	80.00	1.5	1		1	4.5			2
			溶媒対照 <sup>1)</sup>	20	50	-	64.0***	21	14	7	1	1	10
		陽性対照 <sup>3)</sup>	-	200	100	0				4.0			3
+	3h (42h)	チマトキサム	2270	200	106.85	1.0	1		1	2.5			6
			3405	200	88.16	1.5*	1		2	2.0			4
		陽性対照 <sup>3)</sup>	4540	200	71.65	0				3.0			7

1): ジメチルスルフォキシド  
 2): マイトマイシンC  
 3): シクロホスファミド  
 4): 回復時間  
 #: 溶媒対照を 100 とした分裂指数  
 ##: ギャップおよび数的異常を除く  
 \*: 統計学的有意性 0.05>=P>0.01  
 \*\*: 統計学的有意性 0.01>=P>0.001  
 \*\*\*: 統計学的有意性 P<=0.001



5) マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-21)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Tif:MAGf(SPF)マウス(ICR)、体重範囲；雄 30～38g、雌 24～30g  
1 群雌雄各 5 匹

方法：検体を 2 回蒸留水に懸濁して経口投与し、小核試験を実施した。

312.5、625 および 1000mg/kg(24 および 48 時間後の雌は 1250mg/kg)の用量で投与した。高用量および陰性対照群は 16、24 および 48 時間後、312.5、625mg/kg および陽性対照群は 24 時間後に CO<sub>2</sub> により屠殺した後、大腿骨より牛胎仔血清に骨髄を採取し、遠心分離後、牛胎仔血清に懸濁させた。この懸濁液から骨髄塗抹標本作製し、染色、包埋した。

成熟赤血球と多染性赤血球が明瞭に識別できる各群雌雄各 5 匹のスライドについて、2000 個の多染性赤血球あたりの小核を有する多染性赤血球の発現頻度を測定した。また、合計 1000 個の赤血球につき多染性赤血球と正染色性赤血球の比を算出した。試験結果の評価については、被験物質投与群の小核をもつ多染性赤血球の出現頻度が、0.2%以上であり、かつ陰性対照値に比較して統計学的有意差が認められた場合に、陽性と判定した。

なお、陽性対照としてシクロホスファミド (64mg/kg) を用いた。

<用量設定根拠>

結果：結果の概要を表 1 に示す。

いずれの用量群においても、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下において突然変異誘発性を有しないと判断される。

表 1. 小核試験の結果

投与後の時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	多染性赤血球数 ***	p/n 比	小核を有する多染性赤血球数 ****	小核を有する多染性赤血球の出現率(%)
16	溶媒対照*	—	雄	10000	0.68	3	0.03
			雌	10000	1.27	3	0.03
	アトキサム	1000	雄	10000	0.74	4	0.04
			雌	10000	0.91	6	0.06
24	溶媒対照*	—	雄	10000	0.63	7	0.07
			雌	10000	1.20	2	0.02
	アトキサム	312.5	雄	10000	0.84	2	0.02
			雌	10000	0.86	0	0.00
		625	雄	10000	0.68	1	0.01
			雌	10000	0.88	1	0.01
	1000	雄	10000	0.87	9	0.09	
		雌	10000	0.81	4	0.04	
	陽性対照**	—	雄	10000	0.91	328	3.28 <sup>+</sup>
			雌	10000	0.95	110	1.10 <sup>+</sup>
48	溶媒対照*	—	雄	10000	0.63	4	0.04
			雌	10000	1.02	8	0.08
	検体	1000	雄	10000	0.75	5	0.05
			雌	6000	1.16	2	0.02

\* : 2 回蒸留水

\*\* : シクロホスファミド、64mg/kg、p.o.

\*\*\* : 5 匹の合計値

\*\*\*\* : 多染性赤血球 5000 個当たり (5 匹の合計値)

+ : p=0.05

# : 3 匹のみ生存

p : 多染性赤血球

n : 正染性赤血球

- 6) ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験/DNA 不定期合成試験 (資料 No.T-22)  
試験機関:チバガイギー社(スイス国)  
報告書作成年:1996年 [GLP 対応]

検体の純度: %

試験方法: Tif: RAIf 雄ラットから分離した肝細胞の初代培養細胞を用い、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィーで検定した。分離肝細胞に検体および溶媒を添加した直後に、<sup>3</sup>H-チミジンを添加して 16~18 時間培養した。BSS(カルシウムフリーの Hanks 液)で洗浄後、1%クエン酸ナトリウムで核を膨張させた後、エタノール:酢酸(3:1)液で細胞を固定し、オートラジオグラフ用とした。1 群 3 枚のスライド (各 50 個の細胞) から合計 150 個の細胞を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (<sup>3</sup>H-チミジンの取込み) の誘導を核あたりの銀粒子数で評価した。

検体はジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解させた。陽性対照として 2-AAF (45 $\mu$ M) を用いた。以下の条件のうち少なくとも 1 つを満足し、再現性が認められた場合に陽性とした。1)核あたりの銀粒子数および正味銀粒子数が、溶媒対照と比較して連続する 2 濃度以上で統計的に有意であり、かつ、そのうちの少なくとも 1 濃度の正味銀粒子数が 2.0 以上である場合。2)核あたりの銀粒子数および正味銀細粒子数から修復が起っていたと判断される核の割合が、溶媒対照と比較して、連続する 2 濃度以上で統計的に有意である場合。

#### <用量設定試験>

試験結果: 結果を表 1、2 に示した。本試験、確認試験とも核あたりの総銀粒子数および正味銀粒子数は溶媒対照に比較して、顕著な増加は認められなかった。

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

以上の結果から、本剤はラット肝細胞に対して DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

表 1. 本試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数
溶媒対照 (DMSO)	—	3.91	3.44	0.5
フメキサム	13.01	4.58	3.59	1.0
	52.04	4.03	3.68	0.3
	208.13	4.06	3.47	0.6
	416.25	4.14	3.62	0.5
	832.5	3.52	3.00	0.5
	1665	3.85	3.51	0.3
陽性対照 (2-AAF)	10	21.36	4.67	16.7

DMSO:ジメチルスルフォキシド

2-AAF:2-アセチルアミノフルオレン

表 2. 確認試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数
溶媒対照 (DMSO)	—	3.42	2.88	0.5
フメキサム	13.01	3.88	3.10	0.8
	52.04	3.65	2.96	0.7
	208.13	4.05	3.36	0.7
	416.25	3.77	3.04	0.7
	832.5	3.71	3.07	0.6
	1665	3.97	3.19	0.8
陽性対照 (2-AAF)	10	19.41	4.30	15.1

DMSO:ジメチルスルフォキシド

2-AAF:2-アセチルアミノフルオレン

7) マウス肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (資料 No.T-23)

試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験方法：Tif: MAG 雄マウスから分離した肝細胞の初代培養細胞を用い、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィーで検定した。分離肝細胞に検体および溶媒を添加した直後に、<sup>3</sup>H-チミジンを添加して 16~18 時間培養した。BSS(カルシウムフリーの Hanks 液)で洗浄後、1%クエン酸ナトリウムで核を膨張させた後、エタノール:酢酸(3:1)液で細胞を固定し、オートラジオグラフ用とした。1 群 3 枚のスライド (各 50 個の細胞) から合計 150 個の細胞を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (<sup>3</sup>H-チミジンの取込み) の誘導を核あたりの銀粒子数で評価した。

検体はジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解させた。陽性対照として 2-AAF (45μM) を用いた。以下の条件のうち少なくとも 1 つを満足し、再現性が認められた場合に陽性とした。1)核あたりの銀粒子数および正味銀粒子数が、溶媒対照と比較して連続する 2 濃度以上で統計的に有意であり、かつ、そのうちの少なくとも 1 濃度の正味銀粒子数が 2.0 以上である場合。2)核あたりの銀粒子数および正味銀細粒子数から修復が起っていたと判断される核の割合が、溶媒対照と比較して、連続する 2 濃度以上で統計的に有意である場合。

[用量設定試験]

試験結果：結果を次頁の表に示した。本試験、確認試験とも核あたりの総銀粒子数および正味銀粒子数は溶媒対照に比較して、顕著な増加は認められなかった。

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

以上の結果から、本剤はマウス肝細胞に対して DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

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

表 1. 本試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数	修復細胞率 (%)
溶媒対照 (DMSO)	—	2.77	2.78	-0.0	11.3
フメキサム	7.33	3.23	3.68	-0.5	7.3
	14.65	3.32	3.45	-0.1	15.3
	29.30	2.85	3.17	-0.3	4.7
	58.60	3.17	2.98	0.2	10.0
	117.19	3.50	3.50	-0.0	16.0
	234.38	3.88	3.63	0.2	18.7
陽性対照 (2-AAF)	10.00	14.53	5.14	9.4	100.0

DMSO:ジメチルスルフォキシド

2-AAF:2-アセチルアミノフルオレン

表 2. 確認試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数	修復細胞率 (%)
溶媒対照 (DMSO)	—	3.18	3.32	-0.1	7.3
フメキサム	7.35	2.89	2.85	0.0	10.0
	14.69	4.07	3.25	0.8	30.7
	29.37	3.45	3.45	0.0	18.7
	58.75	3.14	3.07	0.1	12.7
	117.50	3.33	3.39	-0.1	14.0
	235.00	3.41	3.28	0.1	16.0
陽性対照 (2-AAF)	10.00	13.85	5.32	8.5	98.0

DMSO:ジメチルスルフォキシド

2-AAF:2-アセチルアミノフルオレン

(10) 生体の機能に及ぼす影響

1) 一般薬理試験

(資料 No.T-24)

試験機関：(財)食品薬品安全センター  
報告書作成年：1998年

検体の純度： %

1) 中枢神経系に対する作用

(1) マウスにおける一般症状

供試動物：ICR マウス雄 (5 週齢) 体重 20.6~23.7g、1 群 5 匹

方法：検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、250、500 および 1000 mg/kg を経口投与した。投与 0.5、1、2、4、6 および 24 時間後に Irwin 法で一般症状を観察した。なお、投与 2、3、4 および 7 日後に毒性症状と死亡の有無を観察した。  
<用量設定>

結果：主な結果を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	結 果
250	影響なし
500	投与 30 分前後より自発運動の抑制がみられた。症状は投与 1~2 時間でピークに達し、24 時間後には全て消失した。
1000	投与 30 分前後より受動性発現、自発運動の抑制、眼裂の狭少、握力の低下がみられた。これらの症状のピークは投与 30 分前後から 1 時間でピークに達し、翌日には全て消失した。

(2) ラットにおける一般症状

供試動物：Wistar ラット (雄) 5 週齢、体重 111.4~128g、1 群 5 匹

方法：検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、500、1000 および 2000 mg/kg を経口投与した。投与 0.5、1、2、4、6 および 24 時間後に Irwin 法で一般症状を観察した。なお、投与 2、3、4 および 7 日後に毒性症状と死亡の有無を観察した。  
<用量設定>

結果：結果を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	結 果
500	投与 1~4 時間後に眼裂の狭少がみられた。
1000	投与 1~4 時間後に眼裂の狭少がみられた。
2000	投与 1~6 時間後に眼裂の狭少がみられた。 投与 4~6 時間に 1 個体が死亡した。剖検所見には異常なし。

### (3)マウスにおける睡眠延長作用

試験動物 : ICR マウス (雄) 5 週齢、体重 23.2~28.5g、1 群 8 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、125、250 および 500 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にヘキソバルビタール 80mg/kg を腹腔内投与し、正方向反射消失から再現までの時間を測定した。

<用量設定>

結 果: 結果を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	結 果
125	影響なし
250	影響なし
500	有意な睡眠延長傾向が認められた。

### (4)マウスにおける痙攣誘発作用...(電撃痙攣)

試験動物 : ICR マウス (雄) 5 週齢、体重 23.9~29.4g、1 群 10 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、125、250 および 500 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後に角膜に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、間代性痙攣あるいは強直性進展の有無を観察した。

陽性対照群として生理食塩液に溶解したペンテトラゾール(40mg/kg)を、電気刺激を与える 15 分前に皮下投与した。

<用量設定>

結 果: いずれの投与量においても、マウスにおける電撃痙攣誘発作用に対して影響は認められなかった。一方、陽性対照群は屈曲性痙攣、強直性痙攣への移行が有意に増加し、痙攣誘発作用を示した。

### (5)ラットの正常体温に対する作用

試験動物 : Wistar ラット (雄) 7 週齢、体重 129.5~149.7g、1 群 6 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、250、500 および 1000 mg/kg を経口投与した。検体投与前、投与 1、2、3、4、6 および 8 時間後に直腸温を測定した。

<用量設定>

結 果: 結果を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	結 果
250	影響なし
500	影響なし
1000	有意な体温低下が認められた。



## 2) 循環器系に対する作用

### (1) ラットの血圧および心拍数に対する作用

試験動物 : Wistar ラット (雄) 7 週齢、体重 202.1~233.9g、1 群 6 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、250、500 および 1000 mg/kg を経口投与した。検体投与前、投与 1、2、3、4、6 および 8 時間後に非観血式血圧計で尾動脈収縮期圧および心拍数を測定した。

<用量設定>

結 果:

投与量 (mg/kg)	結 果
250	血圧および心拍数に影響なし
500	血圧および心拍数に影響なし
1000	投与 1~8 時間に血圧の低下、心拍数には影響なし

## 3) 消化器系に対する作用

### (1) モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物 : Hartley モルモット (雄) 6 週齢、体重 371.4~432.7g、1 群 4 匹

方 法: モルモットの回腸を摘出し、Tyrode 液中に負荷 0.5g で懸垂し、等張性を記録した。収縮薬としてアセチルコリン( $3 \times 10^{-6}M$ )、ヒスタミン( $3 \times 10^{-6}M$ )、および塩化バリウム( $3 \times 10^{-3}M$ )を用い、各収縮反応に対する検体の影響を検討した。検体はエタノールに溶解させ、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}M$  の 4 濃度を適用した。

<用量設定>

結 果: いずれの適用濃度においてもアセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムにより誘起される収縮に対する作用は認められなかった。

### (2) マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物 : ICR マウス (雄) 5 週齢、体重 22.6~27.9g、1 群 8 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、125、250 および 500 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後に 5%アラビアゴム液で懸濁した 5%炭末懸濁液を経口投与した。1 時間後に頸椎脱臼によりマウスを致死させ、腸管内の炭末輸送状態を観察した。腸管輸送能は幽門から回盲弁までの長さを 100 とし、これに対する幽門から運ばれた炭末の先端までの長さを百分率で表わし比較した。

<用量設定>

結 果: 結果を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	結 果
125	影響なし
250	腸管輸送能の有意な抑制が認められた。
500	腸管輸送能の有意な抑制が認められた。

#### 4) 骨格筋に対する作用

##### (1)マウスの懸垂動作に対する作用

供試動物 : ICR マウス (雄) 5 週齢、体重 23.3~29.1g、1 群 8 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、125、250 および 500 mg/kg を経口投与した。検体投与前、投与 1、2、3、4、6 および 8 時間後に測定を行い、懸垂能力を調査した。

<用量設定>

結 果: いずれの投与量においても懸垂動作に対する影響は認められなかった。

#### 5) 血液に対する作用

##### (1)血液凝固に対する作用

供試動物 : Wistar ラット (雄) 5 週齢、体重 110.6~126.6g、1 群 6 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、250、500 および 1000 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下に腹部大静脈から採血し、その血漿を用いて、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

<用量設定>

結 果: いずれの投与量においても血液凝固に対する影響は認められなかった。

##### (2)溶血作用

供試動物 : Wistar ラット (雄) 5 週齢、体重 119.3~133.2g、1 群 6 匹

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して、0、250、500 および 1000 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下に腹部大静脈から採血し、その血漿を用いて、波長 540nm における吸光度を測定した。

<用量設定>

結 果: いずれの用量においても溶血作用は認められなかった。

これらのことから、本剤はマウスに対して中枢神経系の抑制、降圧作用、腸管輸送能の抑制作用を有するものと考えられる。また、無毒性量はマウス: 125mg/kg、ラット: 250mg/kg と考えられた。

「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)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢 神経 系	一般	Irwin 法 (マウス)	経口 (MC)	0、250、 500、 1000	雄 5	250	500	自発運動の抑制、受動性発現、握力の減退、眼裂の狭少
	症	Irwin 法 (ラット)	経口 (MC)	0、500、 1000、 2000	雄 5	—	500	眼裂の狭少 死亡：2000 1例
	状態	睡眠時間 (マウス)	経口 (MC)	0、125、 250、500	雄 8	250	500	延長傾向あり
		痙攣誘発作用 (電撃) (マウス)	経口 (MC)	0、125、 250、500	雄 10	500	—	影響なし
		正常体温 (ラット)	経口 (MC)	0、250、 500、1000	雄 6	500	1000	体温低下作用あり
循環 器系		血圧 (ラット)	経口 (MC)	0、250、 500、1000	雄 6	500	1000	降圧作用あり
		心拍数 (ラット)	経口 (MC)	0、250、 500、1000	雄 6	1000	—	影響なし
消化 器系		摘出回腸 (モルモット)	<i>in vitro</i> (エタノール)	0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ M	雄 4	$10^{-4}$ M	—	影響なし
		腸管輸送能 (マウス)	経口 (MC)	0、125、 250、500	雄 8	125	250	抑制傾向あり
骨格 筋		懸垂動作 (マウス)	経口 (MC)	0、125、 250、500	雄 8	500	—	影響なし
血液		血液凝固能 (ラット)	経口 (MC)	0、250、 500、1000	雄 6	1000	—	影響なし
		溶血性 (ラット)	経口 (MC)	0、250、 500、1000	雄 6	1000	—	影響なし

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

(11) その他の毒性試験

1) マウスの肝酵素誘導試験

(資料 No.T-25)

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

以上のことから、

本剤は、認められた酵素誘導パターンから肝腫瘍プロモーターであるフェノバルビタールに類似するものと考えられる。

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

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

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

2) マウスにおける肝細胞増殖能の検討

(資料 No.T-26)



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

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

以上の結果から、

害に対する再生性反応を示すものと考えられる。

これらのことは、肝細胞障

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

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

3) マウスにおける肝アポトーシスの組織化学的検査

(資料 No.T-27)

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

以上の結果から、チアメトキサムを 500 および 2500ppm の用量で 59 日間投与すると肝細胞アポトーシスの増加を引き起こすことが明らかとなった。

また、100ppm 投与または 59 日未満の投与では影響が認められなかった。

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

4) マウスを用いた酸化ストレス関連項目(過酸化脂質と抗酸化物質)の測定

(資料 No.T-28)

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

以上のことから、

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

したがって、チアメトキサムを雄マウスに 2500 および 5000ppm で 60 日間投与しても、肝において酸化ストレスの影響を示唆する変化は認められなかった。



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

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

5) 雄マウスの肝臓におけるグルタチオン生合成および調節に関与する酵素の測定

(資料 No.T-34)

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

以上の結果、

検体投与によりマウスの肝臓で第 II 相薬物代謝酵素が中等度誘導されることが確認された。

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

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

6) 雄マウスを用いた 50 週間投与における肝細胞増殖およびアポトーシスの検討

(資料 No.T-35)

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

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

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



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

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

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

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

これらのことから、病理組織学的変化、肝細胞アポトーシスの亢進および肝細胞増殖能の持続的亢進に関しては、以前の試験に認められたマウス肝臓に対するチアメトキサムの作用が確認された。

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

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

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

7) 40 週間投与した雄マウスの肝臓における肝小葉中心領域の肝細胞増殖能の検討  
(資料 No.T-36)

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

以上のことより、この試験における肝細胞増殖の評価データから、チアメトキサムを 500 ppm の濃度で 40 週間マウスに投与した場合、肝細胞の細胞増殖能への影響をもたらすことが示された。



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

8) 雄マウスを用いた 50 週間投与における酸化ストレスの検討

(資料 No.T-37)

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

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

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

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

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

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

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

したがって、チアメトキサムを雄マウスに 2500 および 5000ppm で 50 週間投与した場合、肝において酸化ストレスの影響は認められなかった。



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

9) 雌ラットを用いた 50 週間投与における肝細胞増殖およびアポトーシスの検討

(資料 No.T-38)

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

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

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

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

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

以上、チアメトキサムを雌ラットに 1000 および 3000 ppm の用量で 50 週間まで投与した場合、3000 ppm 群では体重は試験期間を通して僅かに低値（対照群の 96～98%）を示した。臨床化学検査、臓器重量、病理組織学的検査で投与に関連した所見は認められなかった。また、細胞増殖能の指標である肝細胞 BrdU 標識率への影響はなく、肝細胞アポトーシス数も増加しなかった。

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

10) 雌ラットを用いた1週および10週投与後における肝酵素誘導の検討

(資料 No.T-39)



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

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

これらは、肝の第Ⅰ相および第Ⅱ相の生体異物代謝酵素の強い誘導作用を示すものではなく、さらに肝グルタチオン濃度に対しても、グルタチオン生合成の律速酵素である $\gamma$ -グルタミルシステインシンターゼ活性に対しても影響はみられなかった。

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

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

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

11) マウスおよびラットの血漿中代謝物濃度の測定と比較

(資料 No.T-40)

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

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

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



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

従って、マウスの肝臓腫瘍発生には  が関与していることが示唆された。

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

- 12) 2系統のマウスを用いたチアメトキサム、代謝物の20週間投与における肝臓への影響に対する比較検討  
(資料 No.T-41)

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

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

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

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

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

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



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

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

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

チアメトキサムの投与では、

これまでの Tif;MAGf マウスを用いた試験において認められた肝臓への影響が確認された。また、CD-1 マウスにチアメトキサムを投与した場合でも肝臓に同様の影響ならびに色素沈着が認められた。

一方、  
を Tif;MAGf マウスあるいは CD-1 マウスに投与した場合、  
両系統とも肝臓に影響は認められなかった。

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

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

13) チアメトキサム、

の肝臓への影響に対する比較検討

(資料 No.T-42)

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

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



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

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

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

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

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

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

これらのことから、チアメトキサムのマウスを用いた発がん性試験で認められた肝臓腫瘍の増加に関して、  
の関与が考えられた。

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

14) マウス離乳児と成獣における肝臓への影響に対する比較検討

(資料 No.T-43)

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



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

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

これらのことを考慮すると、チアメトキサムに対する幼児および子供への感受性が成人よりも高くないことを示すものであった。

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

15) マウスおよびラットの血漿中コレステロールに対する影響

(資料 No.T-44)

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

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

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

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

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



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

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

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

チアメトキサムは *in vivo* あるいは *in vitro* のいずれにおいても HMG-CoA 還元酵素活性に影響はなく、阻害作用はなかった。

からスクアレン

の位置で合成経路をブロックしている可能性が示唆された。

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

16) マウスの肝毒性における一酸化窒素の役割

(資料 No.T-45)

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

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

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

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



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

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

従って、  
ムがもたらした肝細胞毒性を促進させる可能性が示唆された。

ことは、チアメトキサ

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

17) ラットにおける免疫毒性試験(胸腺への影響)

(資料No.T-29)

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

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

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

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

したがって、  
かった。

F1雄動物の胸腺に対する影響は認められな

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

18) チアメトキサムのラットを用いた発達神経毒性試験

(資料 No. T-46)



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

このことから、母動物および児動物に対する無毒性量はともに 400 ppm(34.5 mg/kg/日)であると判断される。また、発達神経毒性については 4000 ppm (298.7mg/kg/日) までの用量で検体の影響はみられなかった。

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

## 2. 代謝分解物の毒性

以下の代謝分解物について、ラットにおける急性経口試験および復帰変異原試験を行った。

記号	一般名または 略称	化学名	構造式	由来

(1) 急性経口毒性

1) のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-30)

試験機関：ハルティス グループ プロテクション社(スイス国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Wistar ラット (Han1bm:WIST)、1 群雌雄各 5 匹 (約 8 週齢)

試験開始時体重；雄 162~206g、雌 160~197g

試験期間：14 日間観察

試験方法：0.1%水溶性ポリソルベート 80 を含む 0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁液に検体を溶解し、一夜絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。投与量は OECD/EEC ガイドラインに従って 0、1500、2000 mg/kg に設定した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重は投与時、投与後 7 および 14 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1500、2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現：3 時間後 症状消失：6 時間後	症状発現：3 時間後 症状消失：6 時間後
毒性徴候の認められなかった 最高用量(mg/kg)	1500	1500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状として、2000mg/kg 投与群において震え、立毛、屈曲位が認められたが、投与 1 日後には回復した。体重変化、剖検では、いずれにも異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。



2) のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-47)

試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社(スイス国)

報告書作成年：1998年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Wistar ラット (Han1bm:WIST)、1 群雌雄各 5 匹 (約 7~11 週齢)

投与開始時体重；雄 182~217g、雌 164~185g

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体は 0.1%水溶性ポリソルベート 80 を含む 0.5%カルボキシメチルセルロース液に懸濁させ、一夜絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。

投与量は OECD/EEC ガイドラインの限界濃度 2000 mg/kg に基づいて設定した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重は投与時、投与後 7 および 14 日目に測定し、死亡動物および試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、500、1000、1500	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	500 < LD <sub>50</sub> < 1000	500 < LD <sub>50</sub> < 1000
死亡開始時間 および終了時間	投与直後から開始 投与後 2 日に終了	投与直後から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および 消失時期	症状発現：1 時間後 症状消失：投与後 3 日	症状発現：1 時間後 症状消失：投与後 7 日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	500	500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	500	500

中毒症状として、1000mg/kg 投与群で腹臥位、自発運動低下、振戦および運動失調、立毛、円背位が認められたが、投与後 7 日までに回復した。体重変化および肉眼的病理検査では、いずれにも異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

(2) 細菌を用いる復帰突然変異試験

1) の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No.T-31)

試験機関：バルティス クロップ プロテクション社(スイス国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方 法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 $uvrA$ ) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。ただし、代謝活性化系存在下の確認試験はプレインキュベーション法で行った。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。

TA100 株および WP2 $uvrA$  を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下で 20.58 ~ 5000 $\mu$ g/プレート の 6 濃度で予備試験を実施した。その結果、最高用量で生育障害による復帰変異コロニー数の減少が認められた。本試験の最高濃度を 5000 $\mu$ g/プレート とし、公比 2 で希釈した 5 濃度について実施した。

結 果： 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株および濃度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、陽性対照として用いた 2-AA, 9-AA, CPA, NaN<sub>3</sub>, 4-NQO, MC および 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、 は代謝活性化系の存在下および非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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

表 1 本試験の結果

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型				フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	20 29(25) 25	137 124(125) 113	318 258(301) 326	15 21(19) 20	22 20(20) 19	14 21(17) 16	
		312.5	28 25(24) 20	129 136(129) 121	221 280(251) 253	23 15(21) 24	24 28(26) 25	11 16(16) 20	
		625	25 24(22) 16	128 117(126) 132	268 290(277) 273	18 23(22) 26	20 16(20) 24	17 8(11) 9	
		1250	21 16(19) 20	126 147(129) 114	276 228(256) 264	27 26(26) 26	17 23(19) 18	7 19(13) 13	
		2500	22 13(18) 20	151 150(145) 133	240 213(223) 216	25 23(23) 22	27 24(23) 17	15 14(13) 11	
		5000	14 11(11) <sup>1)</sup> 7	137 147(141) 140	210 162(185) 183	25 22(22) 20	21 24(24) 28	13 16(14) 14	
		陽性対照	名称	4-NQO	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
	濃度 (µg/プレート)		2	2	0.5	2	5	80	
	コロニー数/プレート		708 771(752) 777	1160 1257(1197) 1173	1869 1769(1837) 1872	710 744(707) 668	219 284(252) 252	1442 1693(1619) 1722	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	18 12(17) 20	97 139(120) 123	279 267(269) 260	19 20(20) 21	43 48(41) 31	19 15(16) 13
			312.5	20 16(17) 15	122 111(112) 104	276 268(266) 254	20 15(19) 23	33 41(35) 31	19 5(12) 11
			625	13 14(17) 24	138 104(121) 122	252 265(255) 247	16 20(17) 14	30 31(31) 32	12 10(11) 10
1250			21 19(17) 12	127 129(118) 99	198 181(195) 205	14 11(14) 17	38 34(33) 27	11 7(12) 18	
2500			14 14(14) 13	136 121(119) 100	160 176(165) 159	13 14(15) 18	36 32(36) 39	15 17(14) 9	
5000			8 7(8) <sup>1)</sup> 9	124 115(121) 123	96 101(100) <sup>1)</sup> 102	16 13(14) 13	28 36(33) 35	7 15(12) 13	
陽性対照			名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度 (µg/プレート)	20	1.5	4	200	1.5	1.5	
		コロニー数/プレート	1242 1279(1261) 1261	1987 1748(1989) 2233	1687 1362(1579) 1689	148 143(150) 159	1429 1250(1460) 1700	254 207(259) 316	

( )内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

1) : 生育阻害あり

表 2 確認試験の結果

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	—	31 28(32) 36	101 117(107) 103	277 266(278) 292	21 18(19) 19	28 20(20) 12	14 11(11) 9
		312.5	23 21(22) 21	93 101(99) 103	256 256(264) 280	20 18(20) 22	21 20(20) 19	11 13(13) 15
		625	22 14(17) 14	108 93(100) 100	254 253(252) 249	24 16(20) 19	15 14(16) 18	14 12(13) 12
		1250	18 14(17) 19	93 93(97) 104	206 201(218) 247	19 16(17) 17	16 18(16) 14	10 7(10) 12
		2500	16 17(18) 20	113 104(105) 99	234 207(210) 188	16 23(20) 21	22 20(20) 17	12 12(13) 15
		5000	3 2(4) <sup>1)</sup> 6	112 89(103) 109	151 152(152) 153	20 24(21) 18	15 20(17) 16	8 11(10) 12
	陽性対照	名称	4-NQO	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
		濃度 (µg/プレート)	2	2	0.5	2	5	80
		コロニー数/プレート	735 999(853) 825	1158 1181(1145) 1097	1730 1780(1687) 1552	701 710(701) 692	689 769(738) 756	1217 1334(1265) 1243
	+	溶媒対照 (DMSO)	—	32 27(30) 31	73 81(78) 79	307 300(296) 282	18 11(16) 19	26 27(28) 30
		312.5	32 24(24) 17	73 75(72) 69	317 253(289) 296	13 16(17) 22	25 39(35) 41	12 17(14) 13
		625	28 26(25) 21	68 89(77) 75	289 278(269) 241	13 20(16) 16	20 26(26) 32	14 12(13) 13
		1250	20 16(15) 10	65 71(66) 62	278 224(257) 269	19 21(20) 21	28 25(27) 29	14 18(14) 9
		2500	16 13(15) <sup>1)</sup> 15	69 67(66) 61	175 212(190) 183	11 24(18) 20	18 19(19) 21	16 12(16) 20
		5000	5 10(9) <sup>1)</sup> 13	55 49(52) 52	110 146(133) <sup>1)</sup> 144	13 20(18) 21	28 31(26) 20	13 10(11) 9
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度 (µg/プレート)	20	1.5	4	200	1.5	1.5
		コロニー数/プレート	489 458(469) 461	602 477(559) 597	1411 1153(1272) 1253	183 238(223) 247	1577 1245(1374) 1299	249 237(227) 194

( )内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

1) : 生育阻害あり

2) の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No.T-48)

試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社(スイス国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体は蒸留水に溶解させた。  
検定試験は2回行ったが、菌株 TA100 の代謝活性化系存在下で不安定な結果が観察されたため、この菌株を用いて3回目の試験(代謝活性化系存在下のみ)を行った。

用量設定根拠；

判定基準 ; サルモネラ菌 TA98、TA1535、TA1537、大腸菌 WP2uvrA のいずれかの菌株については、いずれかの濃度でプレートあたりの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の少なくとも2倍で、再現性がある場合、あるいはサルモネラ菌 TA100 あるいは TA102 については、いずれかの濃度でプレートあたりの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の1.5倍以上で、再現性のある増加が認められる場合、検体は復帰突然変異原性について陽性と判定した。

結果： 結果を表1～表3に示す。

菌株 TA100 では、1回目の試験で代謝活性化系存在下において復帰変異コロニー数が、検体処理 5000 µg/プレートの濃度で溶媒対照の1.78倍であったが、2回目の試験および3回目の試験では陰性(それぞれ溶媒対照の1.45倍および1倍)を示し、復帰変異コロニー数増加に再現性がみられなかった。他の菌株においては、検体処理群で代謝活性化系の存在下、非存在下にかかわらず、溶媒対照と比べ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 2-AA、9-AA、CPA、NaN<sub>3</sub>、4-NQO、MC および 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の存在下および非存在下において本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1 1 回目の試験結果 (プレート法)

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (蒸留水)	-	31 19 (28) 33	105 104 (107) 111	321 309 (319) 326	16 20 (21) 26	17 20 (23) 31	15 18 (17) 17
		312.5	39 31 (34) 31	114 141 (126) 122	344 331 (339) 341	22 20 (22) 25	22 34 (26) 23	18 15 (15) 13
		625	41 30 (34) 30	101 101 (105) 114	302 343 (333) 354	19 21 (19) 16	35 23 (29) 28	11 21 (16) 17
		1250	27 33 (34) 43	117 116 (122) 132	326 321 (323) 321	19 16 (20) 26	24 25 (26) 29	11 18 (15) 16
		2500	21 39 (30) 29	77 109 (98) 108	302 350 (337) 360	25 22 (22) 20	28 21 (27) 32	13 19 (15) 13
		5000	18 18 (21) <sup>1)</sup> 28	20 5 (21) <sup>1)</sup> 39	242 75 (195) <sup>1)</sup> 268	16 16 (17) <sup>1)</sup> 18	13 10 (12) <sup>1)</sup> 14	15 8 (12) <sup>1)</sup> 13
		陽性対照	名称	4-NQO	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF
	濃度 (µg/プレート)		2	2	0.5	2	5	80
	コロニー数/プレート		597 713 (659) 668	1075 1080 (1090) 1116	1680 1728 (1719) 1749	612 633 (639) 672	269 230 (257) 271	1075 1368 (1264) 1350
	+	溶媒対照 (蒸留水)	-	20 18 (20) 23	81 79 (82) 87	324 339 (327) 319	16 12 (16) 19	33 38 (37) 41
		312.5	24 26 (24) 22	79 88 (80) 73	308 342 (317) 302	20 14 (17) 18	33 31 (34) 38	18 12 (13) 8
		625	20 24 (25) 31	98 93 (101) 111	268 293 (291) 312	22 21 (20) 18	40 37 (36) 31	17 21 (18) 16
		1250	22 28 (27) 30	98 90 (93) 92	306 282 (307) 332	11 18 (16) 20	33 25 (31) 36	13 18 (14) 12
		2500	19 23 (21) 20	79 96 (88) 88	288 351 (308) 285	20 10 (14) 11	31 41 (37) 39	11 16 (14) 16
		5000	25 26 (26) 26	145 152 (146) 141	331 320 (327) 331	15 16 (18) 24	27 37 (34) 39	22 13 (18) 18
		陽性対照	名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA
濃度 (µg/プレート)			20	1.5	4	200	1.5	1.5
コロニー数/プレート			1243 1265 (1256) 1261	1663 1943 (1710) 1533	1806 2040 (1731) 1346	221 247 (222) 198	1380 1660 (1438) 1274	293 351 (304) 267

( )内は各プレートの平均値  
 4-NQO : 4-ニトロキノリンオキシライド  
 NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム  
 2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C  
 9-AA : 9-アミノアクリジン  
 2-AA : 2-アミノアントラセン  
 CPA : シクロホスファミド

1) : 生育阻害あり

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

表 2 2回目 (確認) の試験結果 (プレート法)

S-9 Mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型				フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (蒸留水)	-	30 25 (23) 15	93 102 (106) 123	340 338 (345) 357	10 21 (17) 20	19 30 (27) 33	11 16 (13) 12	
		312.5	19 22 (20) 19	84 110 (97) 98	330 376 (345) 329	18 26 (22) 23	18 30 (24) 24	7 10 (9) 11	
		625	22 21 (21) 20	98 96 (105) 121	352 320 (349) 375	24 14 (20) 23	18 24 (22) 25	11 10 (13) 19	
		1250	22 16 (21) 24	103 96 (112) 137	355 350 (353) 355	17 23 (20) 20	25 24 (26) 29	14 16 (16) 17	
		2500	21 24 (21) 19	115 122 (113) 103	309 386 (358) 378	26 23 (24) 23	27 27 (26) 24	16 15 (14) 11	
		5000	15 20 (17) 16	75 21 (62) 90	149 65 (133) <sup>1)</sup> 185	16 19 (19) 23	4 6 (6) <sup>1)</sup> 9	6 0 (7) <sup>1)</sup> 14	
		陽性対照	名称	4-NQO	NaN <sub>3</sub>	MC	NaN <sub>3</sub>	2-NF	9-AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )		2	2	0.5	2	5	80	
	コロニー数/ プレート		595 663 (614) 583	1093 1040 (1073) 1087	1672 1728 (1712) 1737	608 668 (646) 662	310 298 (313) 331	1145 1305 (1171) 1064	
	+	溶媒対照 (蒸留水)	-	21 22 (21) 20	87 100 (99) 111	328 341 (333) 331	17 21 (19) 19	40 43 (41) 41	15 19 (17) 16
			312.5	14 13 (15) 18	99 117 (101) 88	300 327 (327) 353	18 18 (18) 19	39 28 (35) 37	13 13 (12) 11
			625	16 23 (18) 15	110 89 (97) 91	342 312 (312) 281	22 14 (20) 23	39 37 (37) 36	15 14 (14) 13
			1250	10 17 (13) 13	85 85 (88) 93	256 283 (295) 345	22 21 (23) 26	33 40 (39) 43	13 17 (15) 15
2500			29 31 (26) 18	78 109 (90) 84	295 321 (319) 341	25 24 (23) 19	41 49 (40) 30	16 14 (15) 16	
5000			22 21 (23) 26	153 150 (144) 128	331 354 (327) 296	34 32 (32) 30	29 31 (32) 36	17 21 (20) 23	
陽性対照			名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	20	1.5	4	200	1.5	1.5	
		コロニー数/ プレート	1238 1262 (1160) 979	1650 1845 (1616) 1352	1637 1713 (1561) 1334	260 256 (256) 253	1341 1586 (1400) 1272	350 345 (309) 231	

( )内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキシサイド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

1) : 生育阻害あり

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

表3 3回目(確認)の試験結果(プレート法)

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	復帰変異コロニー数(コロニー数/プレート)	
			塩基対置換型	
			TA100	
+	溶媒対照 (蒸留水)	—	125 81 (101) 96	
		312.5	97 110 (102) 98	
		625	81 97 (96) 109	
		1250	108 99 (96) 81	
		2500	90 85 (87) 87	
		5000	90 115 (101) 98	
		陽性対照	名称	2-AA
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	1.5	
		コロニー数/ プレート	1459 1807 (1568) 1437	

( )内は各プレートの平均値  
2-AA : 2-アミノアントラセン



### 3. 製 剤

#### (1) 23.5%顆粒水和剤の急性毒性

##### 1) 急性経口毒性

##### ① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. FT-01)

試 験 機 関：チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検 体：23.5%顆粒水和剤

[組成] チアメトキサム原体；23.5%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等；76.5%

試験動物：Tif:RAIf ラット(SD系)、1群雌雄各5匹(6~9週齢)

試験開始時体重；雄 184.8~196.4g、雌 171.3~181.0g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を2回蒸留水に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後7および14日目に測定し、死亡動物および試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現：1時間後 症状消失：2日後	症状発現：1時間後 症状消失：2日後
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	5000

中毒症状として、呼吸難、自発運動の低下、立毛、屈曲位が認められた。  
 体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

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

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. FT-02)

試験機関： ハルティス クロップ プロテクション社(スイス国)

報告書作成年： 1998 年

[GLP 対応]

検 体 : 23.5%顆粒水和剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 23.5%  
鉍物質微粉、界面活性剤等 ; 76.5%

試験動物 : ICR:CD-1(Crl)マウス、1 群雌雄各 5 匹 (8 週齢)

試験開始時体重 ; 雄 25.8~31.6g、雌 22.2~29.1g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、一夜絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重は投与時、投与後 7 および 14 日目に測定し、死亡動物および試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、4000、4200、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	4153	4266
死亡開始時間 および終了時間	死亡開始 : 1 時間後 死亡終了 : 5 時間後	死亡開始 : 1 時間後 死亡終了 : 5 時間後
症状発現および 消失時期	症状発現 : 1 時間後 症状消失 : 5 時間後	症状発現 : 1 時間後 症状消失 : 5 時間後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—

中毒症状として、自発運動の低下、振せん、腹臥が認められた。

投与後 14 日に 4200 mg/kg 群の雌 1 匹、4000 mg/kg 群の雄 2 匹および対照群の雌 2 匹で軽度な体重減少が認められた。

剖検では、5000 mg/kg 群の雌雄各 4 匹に小腸の拡張が観察されたが、その他の投与群には異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. FT-03)

試験機関：チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検 体 : 23.5%顆粒水和剤

[組成] チアメトキサム原体；23.5%  
 鉱物質微粉、界面活性剤等；76.5%

試験動物 : Tif:RAIf ラット(SD系)、 1群雌雄各5匹 (7~12週齢)

試験開始時体重；雄 235.7~264.1g、雌 195.6~207.1g

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 検体を2回蒸留水に懸濁し、均一に塗布したガーゼを、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。

貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与時、投与後7および14日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	—	投与後1日から開始、 投与後2日に終了
無影響量 (mg/kg)	5000	—
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

中毒症状として、適用部位の皮膚に軽度の紅斑が認められた。

体重変化および剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

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

3) 眼および皮膚に対する刺激性

① ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-04)

試験機関：チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体：23.5%顆粒水和剤

[組成] チアメトキサム原体；23.5%  
 鉍物質微粉、界面活性剤等；76.5%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ (Chbb:NZW)、(3~5 か月齢)

試験開始時体重：2.95~3.30 kg、雌雄各 3 匹

試験期間：7 日間観察

試験方法：検体 0.1ml(74mg 相当)を左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。

観察項目：適用後 1、24、48 および 72 時間後に OECD の採点方法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。観察は症状が消失するまで継続した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

観察項目	最高 評点	投 与 後 時 間									
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	10 日	14 日	28 日	42 日	45 日
角膜 混濁	4	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	1.0	1.0	0	0	0
虹彩	2	0.17	0.33	0.17	0.17	0.17	1.0	1.0	1.0	1.0	0
結膜	発赤	3	1.0	1.17	1.0	0.33	0.17	1.0	0	0	0
	浮腫	4	1.17	0.67	0.5	0.17	0	0	0	0	0
合 計*	13	2.51	2.34	1.84	0.84	0.51	3.0	3.0	1.0	1.0	0

\* OECD ガイドラインを判定基準にした。

注) 7 日までは 6 匹の評点の平均値、10 日~45 日は 1 匹(No.551)の評点。

全動物に結膜の発赤および浮腫が認められ、一動物(No.551)を除き、症状は 7 日後には完全に回復した。

No.551 の反応は他の動物とは異なっており、散在性の角膜混濁が 14 日後まで、虹彩の血管の一部で充血が 42 日後まで認められた。症状が回復したのは 45 日後であった。No.551 の反応は、この個体特有の変化であり、検体による影響とは考えられなかった。

以上の結果、本剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると判断された。

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

② ウサギを用いた眼一次刺激性試験/希釈液

(資料 No.FT-05)

試験機関：セーフファーム社 (英国)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

検体：23.5%顆粒水和剤 (2000 倍希釈液)

[組成] チアメトキサム原体；23.5%

鉍物質微粉、界面活性剤等；76.5%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄5匹、雌1匹

試験開始時体重 2.79~3.10kg

試験期間：72時間観察

試験方法：検体 0.1ml (23.5%顆粒水和剤の 2000 倍希釈液) を右眼に点眼し、投与後検体の漏出を防ぐため約 1 秒間閉眼させた。なお、左眼は無処置対照とした。

観察項目：投与 1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従い、眼の損傷および刺激性を評価した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	項目	最高評点	投与後時間および評点				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群**	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁範囲	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
	総合評点*	110	0	0	0	0	

\*：総合評点 [角膜評点 (混濁程度×混濁範囲) ×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点 (発赤+浮腫+分泌物) ×2]

\*\*：非洗眼群 6 匹平均

いずれの動物においても角膜、虹彩、結膜に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 2000 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性なしと分類される。

③ ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.FT-06)

試験機関：チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年：1996年

[GLP 対応]

検 体 : 23.5%顆粒水和剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 23.5%

鉱物質微粉、界面活性剤等 ; 76.5%

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ (Chbb:NZW) 2~3 か月齢

試験開始時体重 : 3040~3360 g、雌 3 匹

試験期間 : 7 日間観察

試験方法 : 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせたガーゼパッチに塗布し、刈毛した動物の背側部に閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とした。

観察項目 : ガーゼパッチ除去 1、24、48 および 72 時間後に、OECD の採点方法に従って、皮膚反応の有無を観察した。観察は症状が消失するまで継続した。  
刺激性および腐食性は 93/21 EEC に従い分類した。

結 果 : 観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

項 目	最高値	投与後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日後
紅 斑	4	0.7	1	1	0.7	0
浮 腫	4	0	0	0	0	0
合 計	8	0.7	1	1	0.7	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である

72 時間後まで斑が認められたが、7 日後には消失した。

一般状態に異常はみられなかった。

以上の結果、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判断された。

投与後 24~72 時間の平均評点は 93/21 EEC で規定されている閾値以下であることから、無刺激性物質と分類された。

#### 4) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-07)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体：23.5%顆粒水和剤  
[組成] チアメトキサム原体；23.5%  
鉍物質微粉、界面活性剤等；76.5%

試験動物：Pirbright 白色種 (Tif:DHP)モルモット、  
雌雄各 10 匹 試験開始時体重 300～366 g

観察期間：48 時間観察

試験方法：Magnusson と Kligman の Maximization 法を用いた。  
投与量設定根拠；

誘導 (皮内投与)；

動物の剃毛した頸部の 3 か所に以下の試験液を同時に 0.1ml ずつ皮内注射した。

- ① アジュバントと生理食塩水 (1 : 1)
- ② 検体を 3%の割合で生理食塩水に溶解した液
- ③ 検体を 3%の割合でアジュバント・生理食塩水等量混合液に溶解した液

誘導 (経皮投与)；

皮内投与の 1 週間後に検体を生理食塩水に 30%の割合で混合し、頸部に約 0.4 g を 48 時間閉塞貼付した。

誘発 (経皮投与)；

経皮誘導の 2 週間後に、検体を生理食塩水に 1%の割合で混合し、腹側部に約 0.35ml を 24 時間閉塞貼付した。

観察；

誘発の 24 および 48 時間後に、Draize 法により皮膚反応を評価した。また、Magnusson と Kligman の基準にしたがって感作能を分類した。

非感作群では感作誘導時にはアジュバントと溶媒で処理し、誘発時には溶媒とともにアジュバント処理動物に対する検体の刺激限界濃度を調べるため検体による処理も行なった。

さらに、試験開始時および終了時に体重を測定した。

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

結 果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群		供試動物数	誘発後の反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)
			24 時間				48 時間				24 時間	48 時間		
			皮膚反応評点											
		0	1	2	3	0	1	2	3					
検 体	感作群	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 a	感作群	20	1	6	13	0	1	8	11	0	1.6	1.5	19	95
	対照群	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a：メルカプトベンゾチアゾール

陽性対照の試験は、本試験開始の約1か月前の1996年4月に行われた。

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

検体感作群および非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は95%であった。

以上の結果より、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。



(2) 10%顆粒水溶剤の急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-08)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体 : 10%顆粒水溶剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 10.0%

界面活性剤、無機塩類等 ; 90.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)ラット (7週齢) 、1群雌雄各5匹

開始時体重 : 雄 204~223g、雌 145~164g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。  
対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定し、死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1000、1500、2400、 3800、6000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	2077 (1731~2492)	2077 (1731~2492)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後15分から開始 投与後2時間に終了	投与後15分から開始 投与後1時間に終了
症状発現時期 及び消失時期	投与後5分から発現 投与後2時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1500	1500

中毒症状としては、雌雄で自発運動の低下、腹臥、強直性痙攣が観察された。  
体重変化では、雌雄で投与翌日に増加抑制が認められた。  
剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-09)

試験機関：ポゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体：10%顆粒水溶剤

[組成] チアメトキサム原体；10.0%

界面活性剤、無機塩類等；90.0%

試験動物：Crj:CD-1(ICR)マウス (7週齢)、1群雌雄各5匹

開始時体重：雄 26.3~29.7g、雌 20.3~24.0g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。

対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定し、死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1000、1500、2200、3300、5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	3183 (2614~3877)	3183 (2614~3877)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後15分から開始 投与後2時間に終了	投与後15分から開始 投与後1時間に終了
症状発現時期 及び消失時期	投与後5分から発現 投与後2時間に消失	
無影響量 (mg/kg)	1000	1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2200	2200

中毒症状としては、雌雄で自発運動の低下、腹臥、強直性痙攣が観察された。  
体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-10)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体 : 10%顆粒水溶剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 10.0%

界面活性剤、無機塩類等 ; 90.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)ラット (7週齢)、1群雌雄各5匹

開始時体重 : 雄 220~238g、雌 181~208g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水で湿らせたリント布にのせ、刈毛した背部皮膚に24時間貼付した。閉塞貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定し、試験終了時の全動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
無影響量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

3) 眼および皮膚に対する刺激性

① ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-11)

試験機関：ボゾリサーチセンター  
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体：10%顆粒水溶剤

[組成] チアメトキサム原体；10.0%  
界面活性剤、無機塩類等；90.0%

試験動物：日本白色種ウサギ、15週齢、体重2.42～2.92kg  
雌9匹(非洗眼群6匹、洗眼群3匹)

試験期間：72時間観察

試験方法：検体0.1gを左眼に投与し、3匹は2～3分後に洗眼した。  
6匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後1、24、48および72時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize  
の基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

非洗眼群では、結膜の発赤、浮腫および眼脂分泌がみられ、平均値の最大値は9.3  
であり、軽度の刺激性とみなされた。

洗眼群では、非洗眼群と同様の反応を示したが、その程度は弱かった。

項目			最高評点	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6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	1.0	1.0	0.2	0
		浮腫	4	1.7	0	0	0
		分泌	3	2.0	0	0	0
	総合評点*			110	9.3	2.0	0.3
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	1.0	0.7	0.7	0
		浮腫	4	1.3	0	0	0
		分泌	3	1.7	0	0	0
	総合評点*			110	8.0	1.3	1.3

\*：Draize法による評価点=角膜懸濁×面積×5+虹彩×5+(発赤+浮腫+分泌)×2

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があると判断された。  
また、洗眼効果が認められた。

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

② ウサギを用いた眼一次刺激性試験/希釈液

(資料 No.FT-12)

試験機関：セーフファーム社 (英国)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

検 体：10%顆粒水溶剤 (1000 倍希釈液)

[組成] チアメトキサム原体；10.0%

界面活性剤、無機塩類等；90.0%

試験動物：ニュージーランドホホワイト種ウサギ、雄5匹、雌1匹

試験開始時体重 2.57~3.10kg

試験期間：72 時間観察

試験方法：検体 0.1ml (10%顆粒水溶剤の 1000 倍希釈液) を右眼に点眼し、投与後検体の漏出を防ぐため約 1 秒間閉眼させたなお、左眼は無処置対照とした。

観察項目：投与 1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従い、眼の損傷および刺激性を評価した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処 置	項 目		最高評点	投与後時間および評点			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群**	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁範囲	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
	総合評点*		110	0	0	0	0

\*：総合評点 [角膜評点 (混濁程度×混濁範囲) ×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点 (発赤+浮腫+分泌物) ×2]

\*\*：非洗眼群 6 匹平均

いずれの動物においても角膜、虹彩、結膜に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 1000 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性なしと分類される。

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

③ ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.FT-13)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体 : 10%顆粒水溶剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 10.0%

界面活性剤、無機塩類等 ; 90.0%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.69~3.31kg、雌 6 匹

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.5g を刈毛した動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に同量の注射用水で湿らせてから閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 時間および 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (虹彩、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	投与後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である

検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

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

4) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-14)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体：10%顆粒水溶剤

[組成] チアメトキサム原体；10.0%

界面活性剤、無機塩類等；90.0%

試験動物：ハートレー雌モルモット、7週齢、体重 349～431g、

1群 20匹 (但し、陽性対照群は1群 10匹)

観察期間：48時間観察

試験方法：Maximization 法

投与量設定根拠；

感作；検体の 5%液 0.1mL を FCA とともに皮内投与し、皮内感作とした。7日後に 50%液 0.2mL を経皮に 48時間閉塞貼付し、経皮感作とした。陽性対照として DNCB の 0.1% (皮内) および 1% (経皮) オリーブ油溶液を用いた。

惹起；皮内感作後 21日に、検体の 50%液および 0.01%DNCB オリーブ油溶液 0.1mL を側胴部に 24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去後 24 および 48 時間に投与部位の紅斑および浮腫の有無等を Maximization の基準により肉眼的に観察した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	供試動物数	惹起濃度 (%)	惹起反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)	
			24時間				48時間				24時間	48時間			
			皮膚反応評点												
0	1	2	3	0	1	2	3	間	間						
検体	感作群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 (DNCB)	感作群	10	0.01	0	3	1	6	0	0	6	4	2.3	2.4	10	100
	対照群	10	0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

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

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果から、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないもの判断された。



(3) 2%粒剤の急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-15)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ(英国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体：2%粒剤

[組成] チアメトキサム原体；2.0%

鉱物質微粉末等；98.0%

試験動物：CrI:CD(SD)ラット、1群雌雄各5匹(8~12週齢)

開始時体重：雄225~249g、雌215~226g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後7および14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
無影響量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

中毒症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.F-16)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ(英国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体：2%粒剤

[組成] チアメトキサム原体；2.0%

鉱物質微粉末等；98.0%

試験動物：Cri:CD-1(ICR)BR マウス、1群雌雄各5匹(6~8週齢)

開始時体重：雄20~21g、雌20~23g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後2時間から開始、投与後3日に終了	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	投与後1時間から開始、投与後1日に終了	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	5000

中毒症状として、雌雄で円背位が観察された。死亡動物には、眼瞼下垂、嗜眠、肺出血、肝および腎の暗色化、小腸および大腸の出血が観察された。体重には特記すべき変化は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-17)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ(英国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検 体 : 2%粒剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 2.0%

鉱物質微粉末等 ; 98.0%

試験動物 : CrI:CD(SD)ラット、1群雌雄各5匹 (10~14週齢)

開始時体重 : 雄 205~227g、雌 210~240g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水で湿らせてガーゼにのせ、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後7および14日に測定し、試験終了時の全動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
無影響量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

3) 眼および皮膚に対する刺激性

① ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-18)

試験機関:セーファームラボラトリーズ(英国)

報告書作成年:1998年 [GLP 対応]

検 体 : 2%粒剤

[組成] チアメトキサム原体; 2.0%

鉱物質微粉末等; 98.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重 2.38~3.22kg

雄 9 匹(非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹)

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.1g を左眼に投与し、3 匹は 2~3 分後に洗眼した。6 匹は洗眼しなかった。

観察項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察し、採点した。72 時間後にも症状がみられた場合には 7 日後にも観察した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

非洗眼群では、2 例に瀰漫性の角膜混濁と虹彩の炎症が単発的にみられた。結膜に中等度の刺激性がみられ、7 日目に回復した 1 例を除き、72 時間後の観察時には正常であった。

洗眼群では、結膜に軽微な刺激性がみられたが、24 時間後の観察時には回復した。

項 目			最高評点	投与後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日 <sup>b</sup>
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜混濁	程 度	4	0	0.3	0	0	0
		面 積	4	0	0.2	0	0	0
	虹 彩		2	0	0.2	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	1.3	0.5	0.2	0
		浮 腫	4	2	0.3	0.5	0.2	0
		分 泌	3	2	0.7	0.2	0	0
	総合評点 <sup>a</sup>			110	12	9.2	2.3	0.7
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	0.5	0	0	0	0
		浮 腫	4	0.5	0	0	0	0
		分 泌	3	0.5	0	0	0	0
	総合評点 <sup>a</sup>			110	6	0	0	0

a ; Draize 法による評価点、角膜混濁×面積×5+虹彩×5+(発赤+浮腫+分泌)×2

b ; 72 時間で症状のみられた 1 個体を観察

以上の結果から、修正 Kay and Calandra 分類により、本剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性物質と分類された。また、洗眼効果が認められた。

② ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.FT-19)

試験機関：セファームラボラトリーズ(英国)  
報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検 体 : 2%粒剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 2.0%  
鉍物質微粉末等 ; 98.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ (12~16 週齢)  
体重 2.45~3.01kg、雄 5 匹、雌 1 匹

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.5g を刈毛した動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に同量の蒸留水で湿らせてから閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を含んだガーゼを用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 時間および 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (虹彩、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	投与後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.17	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.17	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である

非常に軽度の紅斑が投与 1 時間後の 1 例に観察された以外、検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、ごく軽度の刺激性がみられたものの、皮膚一次刺激指数は 0 であり、Draize による分類に従って無刺激性物質と判断された。

4) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-20)

試験機関：セファームラボラトリーズ(英国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体：2%粒剤

[組成] チアメトキサム原体；2.0%

鉱物質微粉末等；98.0%

試験動物：ハートレー系雌モルモット、8~12週齢、体重310~422g

1群20匹(但し、陽性対照群は1群10匹)

観察期間：48時間観察

試験方法：Maximization法

投与量設定根拠；

感作；検体の1%落花生油液0.1mLを皮内投与し、皮内感作とした。7日後に50%落花生油液を経皮に48時間閉塞貼付し、経皮感作とした。陽性対照としてDNCBの0.1%(皮内)および0.75%(経皮)エタノール溶液を用いた。

惹起；皮内感作後21日に、検体の25、50%落花生油液および0.1、0.25%DNCBエタノール溶液を側胴部に24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去後24および48時間に投与部位の紅斑および浮腫の有無等をMaximizationの基準により肉眼的に観察した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	供試動物数	惹起濃度(%)	惹起反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
			24時間				48時間				24時間	48時間			
			皮膚反応評点												
0	1	2	3	0	1	2	3								
検体	感作群	20	25	19	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	10	25	10	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照(DNCB)	感作群	10	0.01	0	1	9	0	0	2	8	0	1.9	1.8	10	100
	対照群	9	0.01	8	1	0	0	9	0	0	0	0	0	1	90

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果から、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

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

(4) 0.5%粒剤の急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-21)

試験機関：ボゾリサーチセンター  
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体：0.5%粒剤

[組成] チアメトキサム原体；0.5%  
鋳物質微粉等；99.5%

試験動物：Crj:CD(SD)ラット、1群雌雄各5匹（7週齢）

開始時体重：雄 217～224g、雌 154～163g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
無影響量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

中毒症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-22)

試験機関：ボゾリサーチセンター  
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体：0.5%粒剤

[組成] チアメトキサム原体；0.5%  
鉱物質微粉等；99.5%

試験動物：Crj:CD-1(ICR)マウス、1群雌雄各5匹 (7週齢)

開始時体重：雄 29.0~31.1g、雌 22.1~23.6g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。  
対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
無影響量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

中毒症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。



2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-23)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体：0.5%粒剤

[組成] チアメトキサム原体；0.5%

鉱物質微粉等；99.5%

試験動物：Crj:CD(SD)ラット、7週齢、1群雌雄各5匹

開始時体重：雄 258~272g、雌 194~220g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水に湿らせてリント布にのせ、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。  
貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定し、試験終了時の全動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
無影響量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

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

3) 眼および皮膚に対する刺激性

① ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-24)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体 : 0.5%粒剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 0.5%

鉱物質微粉等 ; 99.5%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.51~2.92kg、

雌 9 匹(非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹)

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.1g を左眼に投与し、3 匹は 2~3 分後に洗眼した。

6 匹については洗眼しなかった。

観察項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

非洗眼群では、結膜の発赤、浮腫および眼脂分泌がみられ、平均値の最大値は 8.0 であった。

洗眼群では、非洗眼群と同様の反応を示したが、その程度は弱かった。

項 目			最高評点	投与後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (6 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	1.0	1.0	0.7	0
		浮 腫	4	1.0	0	0	0
		分 泌	3	2.0	0	0	0
	総合評点*			110	8.0	2.0	1.3
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	1.0	0.3	0	0
		浮 腫	4	1.0	0	0	0
		分 泌	3	1.0	0	0	0
	総合評点*			110	6.0	0.7	0

\* : Draize 法による評価点=角膜懸濁×面積×5+虹彩×5+(発赤+浮腫+分泌)×2

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があると判断された。  
また、洗眼効果が認められた。

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

② ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.FT-25)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体 : 0.5%粒剤

[組成] チアメトキサム原体 ; 0.5%

鋳物質微粉等 ; 99.5%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.61~2.85kg、雌 6 匹

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.5g を刈毛した動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に同量の注射用水で湿らせてから閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 時間および 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (虹彩、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	投与後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である

検体投与部位に何ら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、皮膚一次刺激指数は 0 であり、本剤はウサギの皮膚に対して、無刺激物質と分類された。

4) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-26)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体：0.5%粒剤

組成] チアメトキサム原体；0.5%

鉱物質微粉等；99.5%

試験動物：ハートレー雌モルモット、7週齢、体重340~432g

1群20匹（但し、陽性対照群は1群10匹）

試験期間：48時間観察

試験方法：Maximization法

投与量設定根拠；予備試験において皮内投与では2.5および5%注射液で中等度の紅斑が認められた。また、1%では軽度な紅斑が認められた。一方、経皮では調製限界量の25%でも刺激反応はみられなかった。したがって、皮内感作は最小紅斑濃度の1%を、経皮感作および惹起は25%を設定した。

感作；検体の1%液0.1mLをFCAとともに皮内投与し、皮内感作とした。7日後に25%液0.2mLを経皮に48時間閉塞貼付し、経皮感作とした。陽性対照としてDNCBの0.1%（皮内）および1%（経皮）オリーブ油溶液を用いた。

惹起；皮内感作後21日に、検体の25%液および0.01%DNCBオリーブ油溶液0.1mLを側胸部に24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去後24および48時間に投与部位の紅斑および浮腫の有無等をMaximizationの基準により肉眼的に観察した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	供試動物数	惹起濃度 (%)	惹起反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)	
			24時間				48時間				24時間	48時間			
			皮膚反応評点												
0	1	2	3	0	1	2	3	時間	時間						
検体	感作群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 (DNCB)	感作群	10	0.01	0	3	1	6	0	0	6	4	2.3	2.4	10	100
	対照群	10	0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果から、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。