本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



⑩21 日間反復経皮投与毒性試験

ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験　（資料 No. 毒 A15）

試験機関:

〔GLP 対応〕

報告書作成年: 1997 年

検体純度　:

試験動物　:　ニュージーランドホワイト系ウサギ (Hra:[NZW]SPF)、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時の月齢; 3～4 ヶ月齢　、体重; 雄　2027～2535 g、雌　2067～2671 g

試験期間　:　3 週間 (1997 年 2 月 19 日～1997 年 3 月 13 日)

投与方法　:　投与量: 0、100、500、1000 mg/kg

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 動物の生死については、毎日 2 回観察した。1 日の 2 回の観察の間に 6 時間の間隔をあけた。症状観察を観察日 1 (投与開始直前) 、観察 8、15、22 日に実施した。

雌雄の何れの投与群においても検体投与による中毒症状ならびに死亡動物は認められなかった。

皮膚刺激性; 検体による皮膚刺激性は、各投与日の投与直前および解剖日に Draze 法に基づいたスコア判定を実施した。

観察 2 日目に 500 mg/kg 群の雌 1 匹の皮膚に軽微な紅斑がみられたが、翌日には消失した。その他の動物には、検体投与による皮膚への影響はみられなかった。

体重変化; 全動物について投与開始前 5 日、観察 1、8、15、21 日に体重を測定した。

雌雄とも投与と関連した体重への影響は認められなかった。一過性の有意差が 1000 mg/kg 群の雄にみられたが、他の測定時期にみられないことから投与の影響とは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


平均体重の有意な変化を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 500 | 1000 | 0 | 100 | 500 | 1000 |
| 8 日 | | | | ↓92.4 | | | | |

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。
多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05

摂餌量; 全動物の観察 1～8 日、8～15 日、15～21 日、1～21 日の期間の摂餌量を算出するために、1 週間にすくなくとも 3 回測定した。

観察 1～8 日および観察 1～21 日の 1000 mg/kg 群の雄の摂餌量が有意に減少した(8～15、15～21 日の期間には有意差なし)。 体重を含めて摂餌量の有意な低下は、プラスチック製カラーや固定テープの装着による動物への影響が考えられ、過去に実施された試験でも同様の現象がみられている。

摂餌量の有意な変化を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 500 | 1000 | 0 | 100 | 500 | 1000 |
| 1～8 日 | | | | ↓74.4 | | | | |
| 1～21 日 | | | | ↓86.4 | | | | |

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)
多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05

血液学的検査; 観察 22 日または 23 日に、動物を前夜から絶食させた後、耳介動脈から採血した。得られた血液に EDTA を添加し、以下の項目について測定した。

白血球百分比と細胞形態、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、平均赤血球赤色素量 (MCH)、平均赤血球赤色濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数 (Plt)

100 mg/kg 群の雌の MCV が増加し、白血球百分比のリンパ球数が減少した。これらの所見については、変化が僅かであり、そして用量との関連性がみられなかった。その他の群を含めて、検体投与による影響はみられなかった。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg/kg) | 0 | 100 | 500 | 1000 | 0 | 100 | 500 | 1000 |
| MCV | | | | | | ↑105.4 | | |
| リンパ球 | | | | | | ↓70.7 | | |

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)、
多重比較法 (Dunnett) ↑↓: P<0.05

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


血液生化学的検査；血液学的検査で得られた血液から血清を分離し、以下の項目について測定した。

AST、ALT、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、塩化物イオン、クレアチニン、グロブリン、グルコース、リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総タンパク、BUN

1000 mg/kg 群の雄のナトリウムが有意に増加していたが、変化が極めてわずかであるために、検体投与による影響ではないと判断された。

その他の測定項目に検体投与による影響は認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 500 | 1000 | 0 | 100 | 500 | 1000 |
| ナトリウム | | | | ↑102.9 | | | | |

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)
多重比較法 (Dunnett) ↑: $P<0.05$

屠殺および肉眼病理学的検査；全ての動物から採血が終了した後、体重を測定した。次にペントバルビタールナトリウムの静脈注射により麻酔し、瀉血後に屠殺した。全ての動物の以下の部位について観察した。

全開口部、全身、頚部組織および臓器、頭蓋、体表部、脳の外表部、鼻腔および副鼻腔、胸部、腹部、腰部の腔および臓器

検体投与による影響はみられなかった。

臓器重量；全ての動物について腎臓、肝臓、精巣(精巣上体を含む)重量を測定した。

検体投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


病理組織学的検査；全ての動物から腎臓、肝臓、精巣（精巣上体を含む）および皮膚（検体の貼付部位と非貼付部位）を採取し、10%中性ホルマリン水溶液に保存した。1000 mg/kg 群および対照群の固定された全組織を常法によりパラフィン包埋し、組織標本をヘマトキシリン・エオジン(HE)染色した。

対照群および 1000 mg/kg 投与群で観察された所見は、発生頻度が同等であり、通常観察される所見であった。

病理組織学的検査の結果を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | 雌 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（mg/kg） | | 0 | 1000 | 0 | 1000 |
| 検査動物数 | | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 肝臓 | 慢性炎症 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | リンパ球浸潤、血管周囲性 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 空胞形成 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | 線維化、門脈 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 色素を有する組織球、門脈域 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 慢性炎症、胆管 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腎臓 | 空胞形成巣、尿細管 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 拡張、尿細管 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | 色素沈着、尿細管 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| | 再生、尿細管 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 精巣 | 細胞残渣、精細管内腔 | 1 | 2 | - | - |
| | 未成熟な精細管 | 5 | 2 | - | - |
| 精巣上体 | 細胞残渣、精巣上体管内腔 | 5 | 5 | - | - |
| 皮膚<br>(非貼付部位) | 棘細胞症、局所性 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | 出血 | 0 | 0 | 1 | 0 |

表中の数値は所見がみられた匹数、- は該当しないことを示す

以上の結果、検体 100、500、1000 mg/kg を雌雄のウサギへ 3 週間にわたって経皮投与しても、全身症状、皮膚刺激性、組織形態学への影響は認められなかったことから、無影響量(NOEL) は 1000 mg/kg と判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


⑪ 90日間反復吸入毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について、4. 試験成績の提出除外について、(2) 毒性に関する試験成績について

(ⅱ) 90日間反復吸入毒性試験成績について

ウ. 急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


⑫ 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた13週間の神経毒性試験　（資料No. 毒A16）

試験機関:

〔GLP対応〕

報告書作成年:1997年

検体純度　:

試験動物　:　Crl:CD BR系ラット、1群雌雄各10匹、開始時7週齢

試験期間　:　13週間(1996年12月16日～1997年3月21日)

投与方法　:　検体は0、100、200、800および1600 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は隔週調製した。これらの飼料は適切に調製されており、目標濃度の98.2%から108.0%の範囲にあった。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;　一般状態および生死を1日に1～2回観察した。

投与と関連した変化および死亡はみられなかった。

体重;　週1回測定し、更なる測定は機能観察バッテリー(FOB)実施時にも行った。体重変化として、週ごとの体重と0日目の体重の差(0-4、0-8、0-13週)を求め、統計学的に解析した。

800および1600 ppm群の雌雄の体重増加量(0-4、0-8、0-13週)は試験を通して対照に比べて有意に低かった。投与量との相関も雌雄共に明瞭であった。

| 投与量 (ppm) | | | 0 | 100 | 200 | 800 | 1600 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 体重 (g) | 13週 | 雄 | 557 (100) | 544 (98) | 539 (97) | 485 (87) | 406 (73) |
| | | 雌 | 327 (100) | 317 (97) | 315 (96) | 272 (83) | 250 (76) |
| 体重増加量 (g) | 0-13週 | 雄 | 333 (100) | 327 (98) | 313 (94) | ⇩265 (80) | ⇩186 (56) |
| | | 雌 | 152 (100) | 144 (95) | 139 (91) | ⇩100 (66) | ⇩78 (51) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

体重増加量は多重比較法 (Williams) ⇩: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


摂餌量; 全動物の摂餌量を毎週求めた。飼料変換効率(摂餌量/体重増加量)も週毎に計算した。統計解析は 1-13 週の累積摂餌量について実施した。

800 および 1600 ppm 群の雌雄の累積摂餌量は対照より統計学的に有意に低く、投与量との相関も明瞭であった。飼料変換効率も雄の 1600 ppm 群、雌の 800 および 1600 ppm 群で 1 週目に悪化が明らかであった。1-13 週のデータをあわせて下表に示す。

| 投与量 (ppm) | | | 0 | 100 | 200 | 800 | 1600 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 累積摂餌量 (g) | 1-13週 | 雄 | 2801 (100) | 2719 (97) | 2718 (97) | ⇩2493 (89) | ⇩2146 (77) |
| | | 雌 | 2039 (100) | 2014 (99) | 1944 (95) | ⇩1782 (87) | ⇩1659 (81) |
| 飼料変換効率(%) | 1週 | 雄 | 3.5 (100) | 3.6 (103) | 4.1 (117) | 5.9 (169) | **64.3 (1837)** |
| | | 雌 | 5.7 (100) | 5.6 ( 98) | 5.6 ( 98) | **12.2 (214)** | **75.4 (1323)** |
| | 1-13週 | 雄 | 8.4 (100) | 8.3 (99) | 8.7 (104) | 9.4 (112) | 11.5 (137) |
| | | 雌 | 13.4 (100) | 14.0 (104) | 14.0 (104) | 17.9 (134) | 21.3 (159) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)
累積摂餌量は多重比較法 (Williams) ⇩: $P<0.01$

検体摂取量; 投与期間全体での平均検体摂取量を下表に示す。

| 投与量 (ppm) | | 100 | 200 | 800 | 1600 |
|---|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 7.4 | 14.8 | 59.7 | 118 |
| | 雌 | 8.5 | 16.3 | 67.6 | 134 |

機能観察バッテリー; 投与開始前および投与 4、8、13 週に、全生存動物を以下のように検査した。観察者には動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察; 姿勢、痙攣、振戦、攣縮、自発的発声、眼瞼の閉鎖

手に持った時の観察の観察; ケージからラットの取り出し易さ、ハンドリング時の扱い易さ、痙攣、振戦、攣縮、流涎/流涙、眼瞼の閉鎖、眼球突出、立毛、ハンドリング時の発声

アリーナでの観察; 痙攣、振戦、攣縮、活動性、覚醒、立ち上り回数、身繕い、歩行、糞塊、尿

感覚運動/反射試験; 接近や接触に対する反応、驚き反射、正向反射、尾を挟んだ際の反応、瞳孔反射、握力(前肢および後肢)、着地時の四肢の広がり、体温、体重

投与と関連した所見は何れの検査でも認められなかった。

運動活性測定; 投与開始前および投与 4、8、13 週に、全生存動物を以下のように検査した。個々の動物の運動活性を自発運動量測定装置で 1 時間計測した。

投与と関連した変化は認められなかった。

肉眼病理検査、臓器重量; 試験終了時に全動物を麻酔し (ネンブタール)、ヘパリン加の 0.7%亜硝酸ナトリウム、次いで 1.5%グルタールアルデヒド:4%パラ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


ホルムアルデヒド溶液で灌流固定した。脳を取り出し、坐骨、脛骨、腓腹神経を露出し、脊椎を含む死体を固定液に保管した。

灌流固定した動物から脳を取り出し、脳重量を測定し、解剖学的な計測(脳の長さは嗅球を除いた大脳半球の吻側から小脳の最も尾側まで、幅は大脳半球の最も広い部分)を行なった。

脳の重量および大きさに検体の影響はみられなかった。

病理組織学的検査; 対照および高用量群の内、各群各性 5 匹の下記組織をパラフィンまたはエポンに包埋し、薄切し、それぞれヘマトキシリン・エオシンまたはトルイジンブルーで染色し、鏡検した。

パラフィン包埋; 脳(前脳、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頚部、腰膨大)、ガッセル神経節、背根神経節、背根線維、腹根線維

エポン包埋; 坐骨神経(切痕、大腿中部)、脛骨神経、腓腹神経

対照群および高用量群の数匹に延髄、脊髄、末梢神経等に痕跡～軽微な軸索変性がみられたが、発生頻度はこの 2 群では同等であり、自然発生の偶発所見と考えられた。投与と関連する所見は認められなかった。

| 性別 | | | 雄 | | 雌 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・病変＼投与量 (mg/kg) | | | 0 | 1600 | 0 | 1600 |
| 延髄 | | 軸索変性 | 1/5 | 0/5 | 1/5 | 1/5 |
| 脊髄 | (頚部) | 軸索変性 | 3/5 | 1/5 | 0/5 | 3/5 |
| | (腰膨大) | 軸索変性 | 5/5 | 3/5 | 1/5 | 3/5 |
| ガッセル神経節 | | 軸索変性 | 0/5 | 1/5 | 0/5 | 0/5 |
| 腹根線維 | (腰部) | 軸索変性 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 1/5 |
| 坐骨神経 | (切痕) | 軸索変性 | 1/5 | 0/5 | 3/5 | 1/5 |
| | (中部) | 軸索変性 | 0/5 | 3/5 | 3/5 | 1/5 |
| 脛骨神経 | | 軸索変性 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数

検体を Crl:CD BR 系ラットに 13 週間、飼料中濃度で 1600 ppm まで投与しても神経毒性作用は起こさないと結論される。800 ppm では雌雄に体重増加抑制および摂餌量減少が認められ、明らかな毒性量であった。200 ppm(雄で 14.8 mg/kg/day、雌で 16.3 mg/kg/day)では何ら毒性が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


⑬ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について、4. 試験成績の提出除外について、(2) 毒性に関する試験成績について

(iv) 28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績について

ア. 急性経口毒性試験、キ. 急性神経毒性試験、ク. 急性遅発性神経毒性試験、ケ. 90日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


⑭ 1年間反復経口投与毒性試験

1) イヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験 （資料 No. 毒 A17)

試験機関:

〔GLP 対応〕

報告書作成年:1998年

検体純度 :

試験動物 : 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約6ヶ月齢

試験期間 : 12ヶ月間(1993年1月8日～1994年1月11日)

投与方法 : 検体を0、240、600、1500 ppm の濃度で飼料に混入し、12ヶ月間にわたって400 g/日の飼料を毎日自由に摂取させた。飼料は週に1度調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡例はなく、検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

体重; 投与開始前(投与開始1週間前および投与0週時)、投与開始後は週に1回測定した。

1500 ppm 群の雌雄で投与初期に体重減少がみられ、その後も対照群に比べ低値を示した。240 および 600 ppm 群の雌雄の体重は対照群と同等であった。

投与52週目の平均体重を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 240 | 600 | 1500 |
|---|---|---|---|---|---|
| 平均体重(kg) | 雄 | 11.9 | 11.6 (97) | 11.5 (97) | 10.0 (84) |
| | 雌 | 10.2 | 11.6 (114) | 10.2 (100) | 8.2 (80) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


摂餌量；投与開始前の1週間、試験期間中は全ての動物の摂餌量を毎日測定した。

1500 ppm 群の雌雄で投与 1-2 週目に摂餌量の有意な減少が認められたが、その後は対照群とほぼ同等であった。

投与2週目の平均摂餌量を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 240 | 600 | 1500 |
|---|---|---|---|---|---|
| 摂餌量 (g/kg/day) | 雄 | 42.2 | 37.8 (90) | 31.8 (75) | ⇓25.8 (61) |
| | 雌 | 40.6 | 43.7 (108) | 35.5 (87) | ↓26.6 (66) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)
多重比較法 ↓: P <0.05、⇓: P <0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 240 | 600 | 1500 |
|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 9 | 20 | 55 |
| | 雌 | 9 | 21 | 61 |

血液学的検査；投与開始前、投与 3、6 および 12 ヶ月目に、雌雄全ての動物の血液を頸静脈から採取した。尚、動物は採血前に 1 晩絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、赤血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 240 | 600 | 1500 | 240 | 600 | 1500 |
| 白血球数 | 6ヶ月 | | | ↑123 | | | |
| APTT | 12ヶ月 | | | ↑106 | | | |
| MCH | 6ヶ月 | | | | | ↑104 | |

表中の数値は対照群に対する変動率(%)
多重比較法 ↑: p<0.05

いくつかの項目に有意差がみられたが、何れも正常値の変動範囲内であることから、検体投与に起因する変化ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



血液生化学検査; 投与開始前、投与6および12ヶ月目に、雌雄全ての動物の血液を頸静脈から採取した。尚、動物は採血前に1晩絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

GOT、GPT、γ-GTP、クレアチンキナーゼ(CK)、ALP、コリンエステラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素窒素、グルコース、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(計算)、A/G比、コレステロール、総ビリルビン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 240 | 600 | 1500 | 240 | 600 | 1500 |
| 尿素窒素 | 12ヶ月 | | ↓78 | | | | |
| 無機リン | 12ヶ月 | | | ↓69 | | | |
| A/G比 | 6ヶ月 | | | | | | ↑133 |
| GOT | 12ヶ月 | | | | | | ↑140 |
| ALP | 12ヶ月 | | | | | ↓32 | |
| クレアチニン | 12ヶ月 | | | | | | ⇑157 |
| CK | 12ヶ月 | | | | | | ↑152 |

表の数値は対照群に対する変動率(%)
多重比較法 ↑↓: P <0.05、⇑: P <0.01

いくつかの項目で有意差が認められたが、各項目の測定値は対照群と投与群で概ね同程度の値を示していることから、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

尿検査; 投与開始前、3、6および12ヶ月目に全動物を対象として、非給水下で2時間尿を採取し、以下の項目の測定を行なった。尚、尿量は絶食、非給水下で16時間尿を測定した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣の鏡検

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査; 投与開始前、投与終了時に全動物について検査を行なった。

検体投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣（精巣上体を含む）、卵巣、甲状腺（上皮小体含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | | 240 | 600 | 1500 | 240 | 600 | 1500 |
| 腎臓 | 対脳重量比 | 12ヶ月 | | | ↓72 | | | |
| 肝臓 | 対脳重量比 | 12ヶ月 | ↓84 | ↓83 | ⇓79 | | | |

表の数値は対照群に対する変動率（%）

多重比較法 ↓：P<0.05、⇓：P<0.01

1500 ppm 群の雄に腎臓重量（対脳重量比）および肝臓重量（対脳重量比）の有意な減少が認められた。これらの変化は同群の体重への影響に起因するもので、検体投与によるものとは考えられなかった。また、240 および 600 ppm 群の雄に肝臓重量（対脳重量比）の有意な減少がみられたが、関連する組織学的な変化も認められないことから、投与による明らかな影響とは考えられなかった。

肉眼病理検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として検査を行なった。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、延髄、橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、下垂体、眼球（視神経含む）、甲状腺（上皮小体含む）、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、心臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、肝臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、骨髄（胸骨、大腿骨）、骨（胸骨、関節面を含む大腿骨）、唾液腺（下顎腺）、坐骨神経、骨格筋（大腿二頭筋）、リンパ節（頸部、腸間膜）、大動脈（腹大動脈）、皮膚および乳腺、卵巣、卵管、子宮（子宮体部、子宮角、子宮頸部）、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、肉眼的病変部

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



認められた全ての病変を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | 0 | 240 | 600 | 1500 | 0 | 240 | 600 | 1500 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 脊髄、頸部 | 血管周囲、リンパ球浸潤 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 心臓 | 鉱質沈着 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 気管 | 好中球浸潤 | 2/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 2/4 | 1/4 | 1/4 |
| | リンパ球浸潤 | 4/4 | 3/4 | 2/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 3/4 | 3/4 |
| 食道 | リンパ球浸潤 | 2/4 | 2/4 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 3/4 | 3/4 | 2/4 |
| 甲状腺 | リンパ球浸潤(片側性) | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 |
| 上皮小体 | 嚢胞(片側性) | 0/3 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 2/4 | 2/4 | 0/4 | 2/4 |
| | 嚢胞(両側性) | 0/3 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 |
| 胸腺 | 間質、出血 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 3/4 |
| | 嚢胞 | 1/4 | 1/4 | 2/4 | 1/4 | 0/4 | 2/4 | 2/4 | 1/4 |
| 頸部リンパ節 | 褐色色素 | 3/4 | 2/4 | 1/4 | 2/4 | 3/4 | 2/4 | 2/4 | 3/4 |
| | 鬱血 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 2/4 | 3/4 |
| 肺 | 血管周囲、リンパ球浸潤 | 3/4 | 3/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 4/4 | 1/4 | 0/4 |
| | 肺胞マクロファージ | 2/4 | 0/4 | 1/4 | 2/4 | 1/4 | 2/4 | 0/4 | 3/4 |
| | 肺胞、赤血球 | 2/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 3/4 | 0/4 | 1/4 |
| | 肺胞、好中球 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| | 間質、線維化 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 |
| | 気管支周囲、好中球浸潤 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 |
| | 気管支周囲、リンパ球浸潤 | 2/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 2/4 | 0/4 | 2/4 |
| | 誤嚥性肺炎 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| | 細気管支/肺胞、拡張 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| | 小肉芽腫 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 |
| 肝臓 | 脂質症(テンション) | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| | 胆管増生 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 脾臓 | 鬱血 | 4/4 | 3/4 | 1/4 | 4/4 | 4/4 | 3/4 | 4/4 | 2/4 |
| | 褐色色素 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 2/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 |
| 胆嚢 | リンパ小節/細胞浸潤 | 4/4 | 3/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 |
| 胃 | リンパ小節/細胞浸潤 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 |
| | 出血 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 2/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 腸間膜リンパ節 | 赤血球貪食 | 4/4 | 4/4 | 3/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 |
| 腎臓 | 蛋白円柱(片側性) | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 2/4 | 0/4 | 0/4 | 2/4 |
| | 尿細管萎縮(片側性) | 1/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| | リンパ球浸潤(片側性) | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 |
| | 鉱質沈着(両側性) | 3/4 | 4/4 | 3/4 | 4/4 | 4/4 | 3/4 | 1/4 | 4/4 |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | 0 | 240 | 600 | 1500 | 0 | 240 | 600 | 1500 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 精巣 | 精母細胞-精子細胞性巨細胞(片側性) | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | - | - | - | - |
| | 精母細胞-精子細胞性巨細胞(両側性) | 3/4 | 3/4 | 2/4 | 3/4 | - | - | - | - |
| | 精細管萎縮(片側性) | 1/4 | 1/4 | 2/4 | 2/4 | - | - | - | - |
| | 精細管萎縮(両側性) | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | | | | |
| | リンパ球浸潤(両側性) | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| 精巣上体 | リンパ球浸潤(片側性) | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| | リンパ球浸潤(両側性) | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| | 乏精子症(片側性) | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| | 無精子症(両側性) | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| 前立腺 | 腺腔拡張 | 2/4 | 0/4 | 2/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| | リンパ球浸潤 | 1/4 | 2/4 | 1/4 | 0/4 | - | - | - | - |
| 卵巣 | 黄体(両側性) | - | - | - | - | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 |
| 子宮 | 出血 | - | - | - | - | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 2/4 |
| | 褐色色素 | - | - | - | - | 2/4 | 2/4 | 4/4 | 3/4 |
| | 嚢胞性子宮内膜過形成 | - | - | - | - | 0/4 | 0/4 | 3/4 | 0/4 |
| | リンパ球浸潤 | - | - | - | - | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 |
| | 間質水腫 | - | - | - | - | 0/4 | 3/4 | 0/4 | 0/4 |
| 膣 | 間質水腫 | - | - | - | - | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 |
| | リンパ球浸潤 | - | - | - | - | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 |
| 唾液腺 | リンパ球浸潤(片側性) | 1/4 | 1/4 | 2/4 | 3/4 | 3/4 | 2/4 | 3/4 | 1/4 |
| | リンパ小節/細胞浸潤(両側性) | 3/4 | 2/4 | 1/4 | 1/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 3/4 |
| 下垂体 | 嚢胞 | 0/4 | 3/4 | 1/4 | 0/3 | 1/4 | 0/4 | 2/4 | 1/4 |
| 皮膚 | リンパ球浸潤 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 |
| | 小肉芽腫 | 1/4 | 2/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 乳腺 | 過形成 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 0/4 | 0/3 | 1/4 | 3/4 | 0/3 |
| | 腺管拡張 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 0/4 | 0/3 | 1/4 | 1/4 | 0/3 |
| | リンパ球浸潤 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 0/4 | 0/3 | 1/4 | 1/4 | 0/3 |
| | 間質水腫 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 0/4 | 0/3 | 1/4 | 0/4 | 0/3 |
| 胸骨、骨髄 | 線維化 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 回結口 | 出血 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/1 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 縦隔組織 | 出血 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 2/2 |
| 外陰部 | 間質水腫 | - | - | - | - | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 |
| 膣 | 間質水腫 | - | - | - | - | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 |
| | リンパ球浸潤 | - | - | - | - | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 |
| その他リンパ節 | 鬱血 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |

表中の分数は、病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


検体投与と関連する病変は何れの臓器にも認められなかった。

以上の結果から、検体投与の影響として 1500 ppm 群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。従って、検体のイヌに対する慢性毒性の無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 600 ppm（雄 20 mg/kg/day、雌 21 mg/kg/day）と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


2) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験　(資料 No. 毒 A18)

試験機関:

〔GLP 対応〕

報告書作成年: 1994 年

検体純度　:

試験動物　:　Crl:CD-1(ICR)系マウス、1 群雌雄各 60 匹、開始時 6 週齢(個別飼育)、投与後 12ヶ月時に各群雌雄 10 匹を中間屠殺

試験期間　:　18ヶ月(1991 年 10 月 4 日〜1993 年 4 月 2 日)

投与方法　:　検体を、溶媒を用いずに、0、130、400 および 1200 ppm の濃度で飼料に混入し、18ヶ月間にわたって随時摂食させた。飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 2 回観察した。

症状として、脱糞の減少が試験 1〜13 週の間、1200 ppm 投与群の雌雄マウスで高頻度に観察された(対照は雌雄とも 0 匹、高用量群は雄が 12/60、雌が 11/60)。本所見を有するマウスの数はその後対照群と変わらなくなった。その他に外傷、痂皮、脱毛、呼吸困難、四肢冷感、活動性低下、眼球の変色、体表の汚染等の症状が対照群を含む全群にみられたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 130 | 400 | 1200 |
|---|---|---|---|---|---|
| 死亡率(%) | 雄 | 24 | 16 | 24 | 22 |
| | 雌 | 24 | 16 | 24 | 14 |

Fisher's exact test(両側)で有意差なし

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化; 投与開始から 16 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

試験 78 週目の平均体重を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 130 | 400 | 1200 |
|---|---|---|---|---|---|
| 平均体重(g) | 雄 | 38 | 38(100) | 36(95) | ⇓32 (84) |
| | 雌 | 34 | 34(100) | 33(97) | ⇓28 (82) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)　t 検定 ⇓: P<0.01

1200 ppm 群における雌雄の体重は試験期間を通じて有意に低値であった。400 ppm 群の雌雄の体重も軽度な低値を示し有意差が散見された。130 ppm 群においては、雌雄とも投与に関連した体重への影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


摂餌量および摂餌効率; 試験 1-16 週は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率は試験 1-16 週について計算した。

78 週間の平均摂餌量を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 130 | 400 | 1200 |
|---|---|---|---|---|---|
| 平均摂餌量 (g/kg/day) | 雄 | 157 | 156 (99) | 164 (104) | 155 (99) |
| | 雌 | 185 | 194 (105) | 190 (103) | 179 (97) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

1200 ppm 群の雌雄に体重当たりの摂餌量の減少が試験最初の 20 週間みられた。同群では 24 週以降増加に転じ、試験終了時まで増加していた。他群に投与による顕著な変化はなかった。摂餌効率は変動が大きく、明瞭な一定した傾向は認められなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 130 | 400 | 1200 |
|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 20.3 | 65.6 | 186.3 |
| | 雌 | 25.2 | 75.9 | 214.6 |

血液学的検査; 投与 12 および 18 ヶ月時に各群各性 10 匹ずつを対象として、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。なお、同時期に全生存動物の塗抹標本を作製し、白血球百分比を求めた。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球百分比

投与による影響および統計学的有意差はいずれの項目にも認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


臓器重量; 投与 12 ヶ月時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、胆嚢を含む肝臓、主気管支を含む肺、顎下/舌下腺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | | 130 | 400 | 1200 | 130 | 400 | 1200 |
| 体重 | | 12ヶ月 | | | ⇓84 | | | ⇓82 |
| | | 18ヶ月 | | | ⇓84 | | | ⇓85 |
| 脳 | 重量 | 18ヶ月 | | | ⇓94 | | | ⇓96 |
| | 対体重比 | 18ヶ月 | | | ⇑111 | | | ⇑114 |
| 副腎 | 重量 | 18ヶ月 | | | | | ↓86 | ⇓71 |
| | 対体重比 | 18ヶ月 | | | | | | ↓83 |
| | 対脳重量比 | 18ヶ月 | | | | | ↓87 | ⇓73 |
| 心臓 | 重量 | 12ヶ月 | | | ↓82 | | | |
| | | 18ヶ月 | | | | | | ↓89 |
| | 対体重比 | 18ヶ月 | | | ↑109 | | | |
| | 対脳重量比 | 12ヶ月 | | | ↓84 | | | |
| 腎臓 | 重量 | 12ヶ月 | | | | | | ⇓77 |
| | | 18ヶ月 | | ↓91 | ⇓82 | | | ↓91 |
| | 対体重比 | 18ヶ月 | | | | | | ↑109 |
| 肝臓 | 対体重比 | 18ヶ月 | | | ⇑116 | | ↑111 | ⇑118 |
| 唾液腺 | 対体重比 | 18ヶ月 | | | | | | ↑117 |
| 前立腺 | 重量 | 12ヶ月 | | | ↓67 | - | - | - |
| 精巣 | 対体重比 | 18ヶ月 | | | ↑112 | - | - | - |

表中の数値は対照群に対する変動率(%)、-は該当しないことを示す
t-検定 ↑↓: P<0.05、⇑⇓: P<0.01

各検査時期とも 1200 ppm 群雌雄の最終体重が対照群に比べて有意に低いため、同群の種々臓器に有意な低下が認められた。1200 ppm 投与群の雌雄および 400 ppm 群の雌で肝臓の対体重比の増加が 18 ヶ月目に認められた。その他の変化は組織学的な変化を伴っていないことから毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


肉眼病理検査; 途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

比較的高頻度に見られた病変を下表に示す。

＜表1＞ 肉眼病理検査

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 皮膚 | 耳一部消失 | 2(20) | 4(40) | 6(60) | ↑7(70) | 3(30) | 3(30) | 2(20) | 3(30) |
| 肝臓 | 腫瘤 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 肺 | 結節 | 0(0) | 1(10) | 1(10) | 0(0) | 1(10) | 1(10) | 0(0) | 1(10) |
| 18ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 38 | 42 | 38 | 39 | 38 | 42 | 38 | 43 |
| 皮膚 | 耳一部消失 | 17(4) | 22(52) | 19(50) | ↑27(69) | 6(16) | 8(19) | 5(13) | ⇑22(51) |
| 肝臓 | 腫瘤 | 5(13) | 2(5) | ↓0(0) | 1(3) | 0(0) | 1(2) | 1(3) | 0(0) |
| 肺 | 結節 | 8(21) | 8(19) | ↓2(5) | 3(8) | 3(8) | ↑11(26) | 8(21) | 6(14) |
| 死亡・切迫屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 12 | 8 | 12 | 11 | 12 | 8 | 12 | 7 |
| 皮膚 | 耳一部消失 | 11(92) | ↓3(38) | ⇓3(25) | ⇓4(36) | 2(17) | 3(38) | 2(17) | 2(29) |
| 肝臓 | 腫瘤 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 肺 | 結節 | 1(8) | 1(13) | 0(0) | 0(0) | 1(8) | 0(0) | 0(0) | 1(14) |
| 全動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 皮膚 | 耳一部消失 | 30(50) | 29(48) | 28(47) | 38(63) | 11(18) | 14(23) | 9(15) | ⇑27(45) |
| 肝臓 | 腫瘤 | 5(8) | 2(3) | ↓0(0) | 1(2) | 0(0) | 1(2) | 1(2) | 0(0) |
| 肺 | 結節 | 9(15) | 10(17) | 3(5) | 3(5) | 5(8) | 12(20) | 8(13) | 8(13) |

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)

Fisher's exact test ↑↓: $P<0.05$、⇑⇓: $P<0.01$

雌の 1200 ppm 群において皮膚(耳)の一部消失の発生頻度が対照群に比して増加していたが、本系統のマウスにおいて高頻度でみられる自然発生病変であることから、毒性学的には有意な変化とは考えられない。その他の肉眼病変には、投与によると思われるものはなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、対照群および 1200 ppm 群の全動物とすべての途中死亡動物についてこれらの臓器・組織を鏡検した。肝臓および肉眼的病変部位については 130 ppm および 400 ppm 群についても全動物について鏡検した。

大腿骨および胸骨の骨髄と脾臓については、12 ヶ月目に中間屠殺した 130 ppm および 400 ppm 群の雄についても鏡検した。また、腎臓と肺については、130 ppm および 400 ppm 群の最終屠殺動物すべてについて鏡検した。

副腎、大動脈、骨および骨髄（大腿骨および胸骨）、骨髄塗抹（計画屠殺動物のみ）、脳（前、中、後脳）、視神経およびハーダー腺を含む眼球、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣、精巣上体、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、主気管支を含む肺、リンパ節（腸間膜および所属リンパ節）、乳腺（雌のみ）、膵臓、下垂体、前立腺、精嚢、唾液腺（顎下腺および顎下リンパ節）、坐骨神経、骨格筋（大腿）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸腺、甲状腺、上皮小体、腫瘤、気管、膀胱、子宮（角および頸部）、膣、肉眼病変がみられた臓器・組織

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

12 ヶ月時に中間屠殺した 1200 ppm 群雌雄では肝臓の肝細胞肥大が高頻度に認められた。同群では最終屠殺時にも肝細胞肥大が有意に増加した。大腿骨および胸骨の骨髄と脾臓については、12 ヶ月目に雄の 1200 ppm 群で骨髄過形成と脾臓の髄外造血が若干増えていたことから低濃度群を精査したが、用量と関連した変化とはみなせなかった。その他に胆嚢結石も 1200 ppm 投与群雄に若干多かったが、最終屠殺での成績が対照と同程度であることから、投与によるものとは考えられなかった。精巣萎縮は最終屠殺時に 1200 ppm 投与群で有意に増加したが、病変の形態が対照群と変わらず、中間屠殺および死亡・切迫屠殺動物に変化がないことから、投与によるものとは考えられなかった（全動物の統計解析でも有意差なし）。

その他の病変は本系統のマウスに通常みられるものであり、投与群と対照群で同様に観察されており投与に起因する変化ではなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表2＞ 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | 2/10 | 3/10 | 4/10 | ↑8/10 | 1/10 | 0/10 | 2/10 | ↑6/10 |
| 胆嚢 | 結石 | 0/9 | 0/0 | 0/0 | 3/9 | 0/9 | 0/0 | 0/0 | 0/9 |
| 精巣 | 萎縮 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | - | - | - | - |
| 脾臓 | 髄外造血 | 1/10 | 5/10 | 2/10 | 4/10 | 1/10 | 0/0 | 1/1 | 1/10 |
| 甲状腺 | アミロイド沈着 | 2/10 | 0/0 | 0/0 | 1/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 |
| 胸骨骨髄 | 過形成 | 1/10 | 3/10 | 2/10 | 4/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 |
| 大腿骨骨髄 | 過形成 | 1/10 | 4/10 | 2/10 | 4/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 |
| 死亡・切迫屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | 4/12 | 2/8 | 1/12 | 6/11 | 1/12 | 1/8 | 1/12 | 2/7 |
| 胆嚢 | 結石 | 0/11 | 0/8 | 0/10 | 0/11 | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/7 |
| 精巣 | 萎縮 | 3/12 | 2/8 | 2/12 | 1/11 | - | - | - | - |
| 脾臓 | 髄外造血 | 11/12 | 1/3 | 2/4 | 3/11 | 8/12 | 1/8 | 6/12 | 3/7 |
| 甲状腺 | アミロイド沈着 | 2/12 | 4/8 | 4/12 | 1/11 | 6/12 | 2/8 | ↓1/12 | ↓0/6 |
| 胸骨骨髄 | 過形成 | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/11 | 1/12 | 0/8 | 0/12 | 0/7 |
| 大腿骨骨髄 | 過形成 | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/11 | 1/12 | 0/8 | 0/12 | 0/7 |
| 最終屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | 7/38 | 9/42 | 12/38 | ⇑25/39 | 1/38 | 0/42 | 1/38 | 6/43 |
| 胆嚢 | 結石 | 1/33 | 0/0 | 0/0 | 1/39 | 1/36 | 0/0 | 0/0 | 5/39 |
| 精巣 | 萎縮 | 4/38 | 2/2 | 0/0 | ↑12/39 | - | - | - | - |
| 脾臓 | 髄外造血 | 11/38 | 0/2 | 1/1 | 15/39 | 13/38 | 0/1 | 0/0 | 20/43 |
| 甲状腺 | アミロイド沈着 | 0/38 | 0/0 | 0/0 | ↑6/39 | 5/38 | 0/0 | 0/0 | 2/42 |
| 胸骨骨髄 | 過形成 | 1/38 | 0/0 | 0/0 | 3/39 | 1/38 | 0/0 | 0/0 | 1/43 |
| 大腿骨骨髄 | 過形成 | 1/38 | 0/0 | 0/0 | 4/39 | 1/38 | 0/0 | 0/0 | 1/43 |
| 全動物 | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | 13/60 | 14/60 | 17/60 | ⇑39/60 | 3/60 | 1/60 | 4/60 | ⇑14/60 |
| 胆嚢 | 結石 | 1/53 | 0/8 | 0/10 | 4/57 | 1/57 | 0/8 | 0/12 | 5/55 |
| 精巣 | 萎縮 | 7/60 | ⇑4/10 | 2/12 | 13/60 | - | - | - | - |
| 脾臓 | 髄外造血 | 23/60 | 6/15 | 5/15 | 22/60 | 22/60 | 1/9 | 7/13 | 24/60 |
| 甲状腺 | アミロイド沈着 | 4/60 | 4/8 | 4/12 | 8/60 | 11/60 | 2/8 | 1/12 | 2/58 |
| 胸骨骨髄 | 過形成 | 2/60 | 3/18 | 2/22 | 7/60 | 2/60 | 0/8 | 0/12 | 1/60 |
| 大腿骨骨髄 | 過形成 | 2/60 | ↑4/18 | 2/22 | ↑8/60 | 2/60 | 0/8 | 0/12 | 1/60 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher's exact test ↑↓: P<0.05、⇑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3-1(12ヶ月計画屠殺動物)、表3-2(死亡・切迫屠殺動物)、表3-3(最終屠殺動物)および表3-4(全動物)に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

投与と関連した腫瘍の発生は認められなかった。

＜表3-1＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物 (12ヶ月)

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 | (B) | 1/10 | 1/1 | 0/1 | 1/10 | 1/10 | 1/1 | 0/0 | 1/10 |
| 卵巣 | 黄体腫 | (B) | - | - | - | - | 1/10 | 0/1 | 0/4 | 0/10 |
| 皮膚<br>肉眼病変 | 線維腫 | (B) | 0/0 | 0/2 | 0/2 | 1/3 | 0/0 | 0/2 | 0/0 | 0/0 |

＜表3-2＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 死亡・切迫屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| ハーダー腺 | 腺腫 | (B) | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/11 | 1/12 | 0/8 | 0/12 | 1/7 |
| 造血系 | 血管肉腫 | (M) | 0/0 | 0/2 | 0/3 | 0/1 | 1/4 | 0/2 | 1/1 | 1/2 |
| | 組織球肉腫 | (M) | 0/0 | 0/2 | 1/3 | 0/1 | 2/4 | 0/2 | 0/1 | 0/2 |
| | 悪性リンパ腫<br>胚中心細胞 | (M) | 0/0 | 0/2 | 2/3 | 0/1 | 1/4 | 0/2 | 0/1 | 1/2 |
| | 悪性リンパ腫<br>リンパ芽球性 | (M) | 0/0 | 2/2 | 0/3 | 1/1 | 0/4 | 2/2 | 0/1 | 0/2 |
| 肝臓 | 血管腫 | (B) | 0/12 | 1/8 | 0/12 | 0/11 | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/7 |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 | (B) | 2/12 | 0/8 | 0/12 | 1/11 | 0/12 | 0/8 | 1/12 | 1/7 |
| | 肺胞気管支腺癌 | (M) | 0/12 | 1/8 | 0/12 | 0/11 | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/7 |
| 卵巣 | 黄体腫 | (B) | - | - | - | - | 2/12 | 0/8 | 0/12 | 0/6 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 0/11 | 0/8 | 0/12 | 0/10 | 1/12 | 0/6 | 0/12 | 0/6 |
| 皮下組織 | 基底細胞腫 | (B) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 甲状腺 | ろ胞腺腫 | (B) | 0/12 | 1/8 | 0/12 | 0/11 | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/6 |
| 子宮 | 平滑筋腫 | (B) | - | - | - | - | 0/12 | 1/8 | 0/12 | 0/7 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表 3-3＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 最終屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 副腎皮質 | A 細胞腺腫 | (B) | 0/37 | 0/0 | 0/1 | 1/39 | 1/38 | 0/0 | 0/0 | 0/43 |
| | 腺腫 | (B) | 0/37 | 0/0 | 0/1 | 0/39 | 0/38 | 0/0 | 0/0 | 1/43 |
| 副腎髄質 | 嫌色素性細胞腫 | (B) | 1/36 | 0/0 | 0/0 | 0/37 | 0/38 | 0/0 | 0/0 | 0/40 |
| 脛骨骨髄 | 脂肪腫 | (B) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 |
| 精巣上体 | 未分化肉腫 | (M) | 1/38 | 0/0 | 0/0 | 0/39 | - | - | - | - |
| ハーダー腺 | 腺腫 | (B) | 3/38 | 0/0 | 0/0 | 2/39 | 2/38 | 0/0 | 0/0 | 0/43 |
| 造血系 | 血管肉腫 | (M) | 2/2 | 2/3 | 1/1 | 0/2 | 2/6 | 2/3 | 1/3 | 1/4 |
| | 組織球肉腫 | (M) | 0/2 | 0/3 | 0/1 | 0/2 | 1/6 | 0/3 | 2/3 | 1/4 |
| | 悪性リンパ腫 胚中心細胞 | (M) | 0/2 | 1/3 | 0/1 | 2/2 | 1/6 | 1/3 | 0/3 | 1/4 |
| | 悪性リンパ腫 リンパ芽球性 | (M) | 0/2 | 0/3 | 0/1 | 0/2 | 2/6 | 0/3 | 0/3 | 1/4 |
| 肝臓 | 肝細胞腺腫 | (B) | 7/38 | 2/42 | 2/38 | ⇓0/39 | 0/38 | 1/42 | 0/38 | 0/43 |
| | 肝細胞腺癌 | (M) | 1/38 | 0/42 | 0/38 | 1/39 | 0/38 | 0/42 | 0/38 | 0/43 |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 | (B) | 10/38 | 9/42 | 4/38 | 5/39 | 7/38 | 9/42 | 9/38 | 2/43 |
| | 肺胞気管支腺癌 | (M) | 0/38 | 1/42 | 0/38 | 0/39 | 1/38 | 0/42 | 0/38 | 0/43 |
| 乳腺 | 腺癌 | (M) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 1/38 | 1/1 | 0/0 | 0/42 |
| 大網 | 粘液肉腫 | (M) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/2 | 0/0 | 0/0 |
| | 未分化肉腫 | (M) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/2 | 0/0 | 0/0 |
| 卵管 | 平滑筋腫 | (B) | - | - | - | - | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 0/35 | 0/0 | 0/0 | 0/39 | 1/38 | 0/0 | 1/2 | 1/43 |
| 脾臓 | 血管腫 | (B) | 0/38 | 0/2 | 0/1 | 0/39 | 1/38 | 0/1 | 0/0 | 0/43 |
| 精巣 | 間細胞腫 | (B) | 1/38 | 0/2 | 0/0 | 0/39 | - | - | - | - |
| 膀胱 | 平滑筋腫 | (B) | 0/38 | 1/2 | 0/0 | 0/38 | 0/37 | 0/0 | 0/0 | 0/42 |
| 子宮 | 血管腫 | (B) | - | - | - | - | 0/38 | 0/15 | 0/5 | 1/43 |
| | 平滑筋腫 | (B) | - | - | - | - | 0/38 | 1/15 | 0/5 | 0/43 |
| | ポリープ | (B) | - | - | - | - | 1/38 | 0/15 | 0/5 | 0/43 |
| | 間質細胞肉腫 | (M) | - | - | - | - | 0/38 | 1/15 | 0/5 | 0/43 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher's exact test ⇓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



＜表3-4＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 全動物 | | | | | | | | | | |
| 副腎皮質 | A 細胞腺腫 | (B) | 0/59 | 0/8 | 0/13 | 1/60 | 1/60 | 0/8 | 0/12 | 0/60 |
| | 腺腫 | (B) | 0/59 | 0/8 | 0/13 | 0/60 | 0/60 | 0/8 | 0/12 | 1/60 |
| 副腎髄質 | 嫌色素性細胞腫 | (B) | 1/58 | 0/8 | 0/12 | 0/56 | 0/60 | 0/7 | 0/11 | 0/55 |
| 脛骨骨髄 | 脂肪腫 | (B) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 |
| 精巣上体 | 未分化肉腫 | (M) | 1/60 | 0/8 | 0/12 | 0/60 | - | - | - | - |
| ハーダー腺 | 腺腫 | (B) | 3/60 | 0/8 | 0/12 | 2/60 | 3/60 | 0/8 | 0/12 | 1/60 |
| 造血系 | 血管肉腫 | (M) | 2/2 | 2/5 | 1/4 | 0/3 | 3/10 | 2/5 | 2/4 | 2/6 |
| | 組織球肉腫 | (M) | 0/2 | 0/5 | 1/4 | 0/3 | 3/10 | 0/5 | 2/4 | 1/6 |
| | 悪性リンパ腫 胚中心細胞 | (M) | 0/2 | 1/5 | 2/4 | 2/3 | 2/10 | 1/5 | 0/4 | 2/6 |
| | 悪性リンパ腫 リンパ芽球性 | (M) | 0/2 | 2/5 | 0/4 | 1/3 | 2/10 | 2/5 | 0/4 | 1/6 |
| 肝臓 | 肝細胞腺腫 | (B) | 7/60 | 2/60 | 2/60 | ⇓0/60 | 0/60 | 1/60 | 0/60 | 0/60 |
| | 肝細胞腺癌 | (M) | 1/60 | 0/60 | 0/60 | 1/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 |
| | 血管腫 | (B) | 0/60 | 1/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 | (B) | 13/60 | 10/51 | ↓4/51 | 7/60 | 8/60 | 10/51 | 10/50 | 4/60 |
| | 肺胞気管支腺癌 | (M) | 0/60 | 2/51 | 0/51 | 0/60 | 1/60 | 0/51 | 0/50 | 0/60 |
| 乳腺 | 腺癌 | (M) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 1/59 | 1/9 | 0/12 | 0/59 |
| 大網 | 粘液肉腫 | (M) | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/2 | 0/0 | 0/0 |
| | 未分化肉腫 | (M) | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/2 | 0/0 | 0/0 |
| 卵巣 | 黄体腫 | (B) | - | - | - | - | 3/60 | 0/19 | 0/28 | 0/56 |
| 卵管 | 平滑筋腫 | (B) | - | - | - | - | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 0/56 | 0/8 | 0/12 | 0/59 | 2/60 | 0/6 | 1/14 | 1/59 |
| 皮膚 肉眼病変 | 線維腫 | (B) | 0/14 | 0/16 | 0/14 | 1/18 | 0/6 | 0/13 | 0/8 | 0/13 |
| 皮下組織 | 基底細胞腫 | (B) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 脾臓 | 血管腫 | (B) | 0/60 | 0/20 | 0/23 | 0/60 | 1/60 | 0/9 | 0/13 | 0/60 |
| 精巣 | 間細胞腫 | (B) | 1/60 | 0/10 | 0/12 | 0/60 | - | - | - | - |
| 甲状腺 | ろ胞腺腫 | (B) | 0/60 | 1/8 | 0/12 | 0/60 | 0/60 | 0/8 | 0/12 | 0/58 |
| 膀胱 | 平滑筋肉腫 | (M) | 0/60 | 1/10 | 0/12 | 0/58 | 0/59 | 0/8 | 0/012 | 0/59 |
| 子宮 | 血管腫 | (B) | - | - | - | - | 0/60 | 0/26 | 0/17 | 1/60 |
| | 平滑筋腫 | (B) | - | - | - | - | 0/60 | 2/26 | 0/17 | 0/60 |
| | ポリープ | (B) | - | - | - | - | 1/60 | 0/26 | 0/17 | 0/60 |
| | 間質細胞肉腫 | (M) | - | - | - | - | 0/60 | 1/26 | 0/17 | 0/60 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisher's exact test ↓: P<0.05、⇓: P<0.01、Life table test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



＜表4＞ 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 0 | 130 | 400 | 1200 | 0 | 130 | 400 | 1200 |
| 検査動物数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 腫瘍数 | (B) | 25 | 14 | 6 | 11 | 20 | 13 | 12 | 9 |
| | (M) | 4 | 8 | 4 | 4 | 12 | 9 | 4 | 6 |
| 腫瘍総数 | | 29 | 22 | 10 | 15 | 32 | 22 | 16 | 15 |
| 担腫瘍動物数[$] | (B) | 20 | 13 | ⇓6 | ↓10 | 18 | 12 | 12 | ↓9 |
| | (M) | 4 | 8 | 4 | 4 | 11 | 8 | 4 | 6 |
| 担腫瘍動物数[$] | | 22 | 19 | ↓10 | 13 | 26 | 20 | ↓15 | ↓15 |

[$] Fisher's exact test ↓: P<0.05、⇓: P<0.01
(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果から、アセタミプリドの18ヶ月間飼料混入投与による影響として、400 ppmおよび1200 ppm群の雌雄に体重増加抑制、1200 ppm群雌雄に摂餌量の減少(試験初期)、1200 ppm群の雌雄および400 ppm群雌に肝臓重量の対体重比の増加、1200 ppm群の雌雄に肝細胞肥大の増加が認められた。最大無作用量は130 ppm(雄:20.3 mg/kg/day、雌:25.2 mg/kg/day)と判断される。また、最高投与量である1200 ppmでも発癌性はないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


3) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験　　(資料No. 毒A19)

試験機関:

〔GLP対応〕

報告書作成年: 1994年

検体純度　:

試験動物　: Crl:CD(SD)BRラット、1群雌雄各60匹、開始時6週齢(個別飼育)、投与後12ヶ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺

試験期間　: 24ヶ月(1991年10月1日～1993年10月1日)

投与方法　: 検体を、溶媒を用いずに、0、160、400および1000 ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月間にわたって随時摂食させた。飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日2回観察した。

対照群を含む全群の雄雌ですり傷、脱毛、痂皮、不正咬合、眼球および眼瞼周囲の発赤および腫脹がみられたが、投与量と相関した病変ではなかった。また、触診できる腫瘤を有する動物数も投与により変化しなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 160 | 400 | 1000 |
|---|---|---|---|---|---|
| 死亡率(%) | 雄 | 38 | 20 | 32 | 20 |
| | 雌 | 54 | 48 | 42 | 42 |

Fisher's exact testで有意差なし

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化; 投与開始前および1-14週間は週1回、その後は2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

1000 ppm群雄雌および400 ppm群雌の体重は試験期間を通じて有意に低値であった。400 ppm群雄および160 ppm群雄雌の体重に、投与と関連した変化は認められなかった。試験104週目の平均体重を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 160 | 400 | 1000 |
|---|---|---|---|---|---|
| 平均体重(g) | 雄 | 667 | 668 (100) | 673 (101) | ⇓573 (87) |
| | 雌 | 433 | 453 (105) | 388 (90) | ↓367 (85) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重検定法 ↓: P<0.05、⇓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


摂餌量、摂餌効率および飲水量; 試験 1-14 週は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率は試験 1-14 週について計算した。飲水量は 6 ヶ月ごとに測定した。

1000 ppm 群の雄雌および 400 ppm 群雌の摂餌量(動物当たり)の減少が、ほぼ試験期間を通じてみられた。体重(kg)当たりの摂餌量(下表)は 1000 ppm 群雄雌で、投与初期(雄で 1 週、雌で 4 週まで)に減少したが、その後はほぼ試験期間を通じて有意に増加した。摂餌効率は 1000 ppm 群の雄雌で減少し、有意差が散見された。体重(kg)当たりの飲水量に、投与量と関連した変化はみられなかった。

| 投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 平均摂餌量 (g/kg/day) | 1-104週 | 雄 | 43.9 | 44.3 (101) | 43.9 (100) | 46.4 (106) |
| | | 雌 | 55.3 | 55.1 (100) | 56.5 (102) | 60.0 (108) |

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 160 | 400 | 1000 |
|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 7.1 | 17.5 | 46.4 |
| | 雌 | 8.8 | 22.6 | 60.0 |

眼科学的検査; 投与前、試験 6、12 および 24 ヶ月目に全動物を検査した。

投与量と関連した変化はみられなかった。

血液学的検査; 投与 3、6、12、18、24 ヶ月目に各群各性 10 匹ずつを対照として、絶食した動物の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、網状血球数、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球百分比、プロトロンビン時間(PT)

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 160 | 400 | 1000 | 160 | 400 | 1000 |
| MCHC | 24ヶ月 | | | ↑106 | | | |

表中の数値は対照群に対する変動率(%)
多重比較法 ↑: P<0.05

投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


血液生化学検査; 投与3、6、12、18および24ヶ月目に各群各性10匹ずつを対象として、絶食した動物の眼窩静脈叢より血液を採血し、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(計算)、アルブミン/グロブリン比(計算)(A/G比)、蛋白電気泳動、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、LDH、CPK、尿酸

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 160 | 400 | 1000 | 160 | 400 | 1000 |
| GPT | 3ヶ月 | | ↑127 | | | | |
| 蛋白電気泳動 Peak 4* | 12ヶ月 | ↑115 | | | | | |
| 総ビリルビン | 12ヶ月 | | | | ↓100 | ↓100 | ⇓50 |
| 尿素窒素 | 3ヶ月 | | | | | | ⇑125 |
| | 6ヶ月 | | | | | | ↑125 |
| クレアチニン | 6ヶ月 | | | | ⇓71 | ↓86 | |
| トリグリセリド | 12ヶ月 | | | | | | ⇓37 |
| | 18ヶ月 | | | | | | ↓37 |
| グロブリン | 18ヶ月 | | | | | | ↑111 |
| A/G比 | 18ヶ月 | | | | | | ↓73 |

表中の数値は対照群に対する変動率(%)
多重比較法 ↑↓: $p<0.05$、⇑⇓: $p<0.01$
*:蛋白電気泳動の相対%を示す

統計学的有意差が散見されたが、生物学的に意義のある変化ではなく、投与によるものとは考えられなかった。

尿検査; 投与3、6、12、18および24ヶ月目に各群各性10匹ずつを対象とし、給水絶食下の動物より尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

色および外観、尿量、比重、浸透圧、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、白血球、沈査

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別<br>投与量(ppm) | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 160 | 400 | 1000 | 160 | 400 | 1000 |
| 比重 | 3ヶ月 | ↓99 | | | ↑100 | ↑101 | |
| | 6ヶ月 | | ↑101 | | | | |
| 浸透圧 | 6ヶ月 | | | ⇑136 | | | |
| | 12ヶ月 | | | ↑133 | | | |

表中の数値は対照群に対する変動率(%)
多重比較法 ↑↓: $P<0.05$、⇑: $P<0.01$

軽度な浸透圧の増加が 1000 ppm 群にみられたが、全て生物的学的正常範囲内であることから毒性学的な意義のある変化とは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


臓器重量; 投与後 12 ヶ月時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、主気管支を含む肺、顎下/舌下腺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | | 雄 | | | 雌 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | | 160 | 400 | 1000 | 160 | 400 | 1000 |
| 体重 | | 12ヶ月 | | | | | | ⇓81 |
| | | 24ヶ月 | | | ⇓87 | | | ↓84 |
| 脳 | 対体重比 | 12ヶ月 | | | | | | ↑123 |
| | | 24ヶ月 | | | ↑113 | | | |
| 心臓 | 重量 | 24ヶ月 | | | ⇓92 | | | ↓90 |
| | 対体重比 | 12ヶ月 | | | | | ↑113 | ⇑117 |
| 腎臓 | 重量 | 12ヶ月 | | | ↓87 | | | |
| | | 24ヶ月 | | | ⇓84 | | | |
| | 対体重比 | 12ヶ月 | | | | | | ↑120 |
| | 対脳重量比 | 12ヶ月 | | | ⇓85 | | | |
| | | 24ヶ月 | | | ⇓85 | | | |
| 肝臓 | 対体重比 | 12ヶ月 | | | | | | ⇑118 |
| | | 24ヶ月 | | | ↑108 | | | |
| 肺 | 対体重比 | 12ヶ月 | | | | | | ↑121 |
| | | 24ヶ月 | | | ⇑117 | | | |
| | 対脳重量比 | 12ヶ月 | | | ↓87 | | | |
| 下垂体 | 対体重比 | 12ヶ月 | ⇓71 | | | | | |
| 前立腺 | 重量 | 24ヶ月 | | | ⇓74 | - | - | - |
| | 対脳重量比 | 24ヶ月 | | | ⇓75 | - | - | - |
| 脾臓 | 重量 | 24ヶ月 | | ↓82 | | | | |
| | 対体重比 | 12ヶ月 | | | | | | ⇑129 |
| | | 24ヶ月 | | ⇓80 | | | | |
| | 対脳重量比 | 24ヶ月 | | ↓82 | | | | |
| 胸腺 | 重量 | 24ヶ月 | | | | | | ↓63 |

表中の数値は対照群に対する変動率(%)、-は該当しないことを示す
多重比較法 ↑↓: P<0.05、⇑⇓: P<0.01

各検査時期とも 1000 ppm 群雄雌の最終体重が対照群に比べて低値であり、同群の種々臓器の実重量に有意な低値が、また対体重比および対脳重量比の有意な増加が認められた。これらの変化は組織学的な変化を伴っていないことから毒性学的に意味のある変化ではなく、体重減少に伴った変動と考えられる。その他の臓器でみられた統計学的有意差も肉眼病変または組織病理学的変化を伴っていないことから、投与に関した変化ではなく、生物学的な変動の範囲内であると考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


肉眼病理検査; 途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

いずれの病変も自然発生のものであり、対照群との統計学的有意差もないことから投与に関連する変化ではないと判断された。

比較的高頻度に見られた病変を下表に示す。

＜表1＞ 肉眼病理検査

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 乳腺 | 腫瘤 | - | - | - | - | 1(10) | 0(0) | 1(10) | 1(10) |
| 皮膚/皮下 | 腫瘤 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(10) |
| 肺 | 変色巣* | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(10) | 0(0) | 0(0) |
| 下垂体 | 腫大 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(10) | 1(10) | 3(30) | 0(0) |
| 24ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 30 | 40 | 33 | 40 | 23 | 26 | 29 | 29 |
| 皮膚/皮下 | 腫瘤 | 3(10) | 5(13) | 1(3) | 1(3) | 9(39) | 12(46) | 16(55) | 14(48) |
| 肺 | 変色巣* | 1(3) | 6(15) | 4(12) | 7(18) | 1(4) | 2(8) | 2(7) | 7(24) |
| 下垂体 | 腫大 | 5(17) | 3(8) | 5(15) | 5(13) | 14(61) | 16(62) | 20(69) | 20(69) |
| 死亡・切迫屠殺動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 20 | 10 | 17 | 10 | 27 | 24 | 21 | 21 |
| 皮膚/皮下 | 腫瘤 | 6(30) | 1(10) | 2(12) | 2(20) | 11(41) | 9(38) | 7(33) | 9(43) |
| 肺 | 変色巣* | 1(5) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 3(11) | 0(0) | 1(5) | 2(10) |
| 下垂体 | 腫大 | 9(45) | 5(50) | 9(53) | 3(30) | 21(78) | 17(71) | 18(86) | 16(76) |
| 全動物 | | | | | | | | | |
| 臓器・所見＼検査動物数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 乳腺 | 腫瘤 | - | - | - | - | 1(42) | 0(0) | 1(2) | 1(2) |
| 皮膚/皮下 | 腫瘤 | 9(15) | 6(10) | 3(5) | 3(5) | 20(33) | 21(35) | 23(38) | 24(40) |
| 肺 | 変色巣* | 2(3) | 6(10) | 4(7) | 7(12) | 4(7) | 3(5) | 3(5) | 9(15) |
| 下垂体 | 腫大 | 14(23) | 8(13) | 14(23) | 8(13) | 36(60) | 34(57) | 41(68) | 36(60) |

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)、-は該当しないことを示す

Fisher's exact test で有意差なし

*:褐色/白色/黄色の病巣

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、対照群および最高投与量(1000 ppm)群の全動物についてこれらの臓器・組織を鏡検した。さらに肝臓、腎臓、肺、乳腺(雌のみ)および肉眼的病変部位については低投与量(160 ppm)群および中投与量(400 ppm)群の全動物(腎と肺は中間屠殺動物を除く)についても鏡検した。

副腎、大動脈、骨および骨髄(大腿骨および胸骨)、骨髄塗抹(計画屠殺動物のみ)、脳(前、中、後脳)、視神経およびハーダー腺を含む眼球、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、主気管支を含む肺、リンパ節(顎下、腸間膜および所属リンパ節)、乳腺(雌のみ)、膵臓、下垂体、前立腺、精嚢、唾液腺(顎下、舌下)、坐骨神経、骨格筋(大腿)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸腺、甲状腺、上皮小体、腫瘤、気管、膀胱、子宮(角および頸部)、膣、肉眼病変

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2-1(12ヶ月計画屠殺動物)、表2-2(死亡・切迫屠殺動物)、表2-3(最終屠殺動物)および表2-4(全動物)に示す。

12 ヶ月時に中間屠殺した 400 ppm 群の雄および 1000 ppm 投与群の雄雌、24 ヶ月時に計画屠殺した 400 ppm 投与群の雄および 1000 ppm 投与群の雄雌では肝臓の肝細胞肥大が高頻度に認められ、投与に関連した変化であると考えられた。最終屠殺動物では、肝細胞空胞変性の発生頻度が 1000 ppm 群の雄で増加し、投与に関連した変化と考えられた。

肝臓の好酸性変異肝細胞巣の発生頻度が、最終屠殺動物、雄の 160 および 400 ppm 群で増加し、400 ppm 投与群では有意差がみられた。しかし、用量相関性がなく(Cochran-Armitage 傾向検定、P=0.5)、最高投与量群で有意な増加がみられなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

最終屠殺動物において乳腺の過形成の発生頻度が 1000 ppm 群の雌で増加したが(17/29;58.6 %)、ほとんどが痕跡程度の病変であり、試験機関のバックグラウンドデータ(2.5～68.57 %)の範囲内であった。また、中間屠殺および死亡・切迫屠殺動物では全く投与による増加を認められなかったことから、本病変は投与による影響とは言い難いものと考えられた。

1000 ppm 群の中間屠殺動物で、胸骨骨髄の過形成の有意な増加が雌にみられたが、大腿骨にはみられず、また血液学的検査で何ら異常が認められていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

腎臓の亜急性炎症の頻度が、1000 ppm 群の中間屠殺の雄で増加したが、正常の生物学的変動内と考えられ、投与との関連はないものと考えられた。

最終屠殺において、腰部脊髄の神経線維変性が 1000 ppm 投与群の雄で有意に増加していたが、その程度が対照群と同等であること、脊髄の腰部以外の部位には同様な変化がみられないこと、さらに雌では同様な変化がみられないことから、この増加は投与による影響とは考えられなかった。

その他、最終屠殺における 1000 ppm 群の雄で、副腎の血液嚢胞、胸骨の変性、ハーダー腺の亜急性変性、心臓の慢性炎症、腎臓結石、肺および精巣の血管

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


中膜石灰化および坐骨神経の神経線維変性、さらに雌で肺胞マクロファージの発生頻度が対照群に比べ有意に増加した。しかし、統計学的有意差がみられたものの、これらはCDラットによくみられる自然発生病変であり、正常の生物学的変動内であることから毒性学的な意義は乏しいと考えられた。

＜表2-1＞ 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(12ヶ月)

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | | 0/10 | 0/10 | ⇑10/10 | ⇑10/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | ⇑6/10 |
| | 空胞変性 小葉中心性 | | 8/10 | 8/10 | 10/10 | 10/10 | 4/10 | 3/10 | 3/10 | 6/10 |
| | 好酸性変異肝細胞巣 | 単発 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| 副腎 | 血液嚢胞 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 2/10 | 0/1 | 0/0 | 2/10 |
| 腎臓 | 亜急性炎症 | | 0/10 | 1/1 | 0/0 | ⇑8/10 | 4/10 | 0/0 | 0/0 | 4/10 |
| | 結石 | | 0/10 | 0/1 | 0/0 | 0/10 | 1/10 | 0/0 | 0/0 | 2/10 |
| 肺 | 血管中膜石灰化 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 0/10 | 0/1 | 0/0 | 0/10 |
| | 肺胞マクロファージ | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 0/10 | 0/1 | 0/0 | 0/10 |
| 心臓 | 慢性炎症 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 |
| 精巣 | 血管中膜石灰化 | | 0/10 | 0/1 | 0/0 | 0/10 | - | - | - | - |
| 乳線 | 過形成 | | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 3/10 | 1/10 | 2/10 | 1/10 |
| 胸骨 | 変性 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 1/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 4/10 |
| 胸骨骨髄 | 骨髄過形成 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 4/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | ↑5/10 |
| 腰部脊髄 | 神経線維変性 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 |
| ハーダー腺 | 亜急性炎症 | | 2/10 | 0/0 | 0/0 | 3/10 | 3/10 | 0/0 | 0/0 | 2/10 |
| 坐骨神経 | 神経線維変性 | | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/10 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す
Fisher's exact test ↑: P<0.05、⇑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表2-2＞ 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 死亡・切迫屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | | 0/20 | 0/10 | 1/17 | 2/10 | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| | 空胞変性 小葉中心性 | | 3/20 | 2/10 | 2/17 | 2/10 | 2/27 | 1/24 | 0/21 | 0/21 |
| | 好酸性変異肝細胞巣 | 単発 | 1/20 | 0/10 | 1/17 | 1/10 | 0/27 | 1/24 | 0/21 | 1/21 |
| | | 多発 | 0/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 副腎 | 血液嚢胞 | | 1/20 | 1/10 | 2/17 | 3/10 | 23/27 | 19/24 | 17/21 | 17/21 |
| 腎臓 | 亜急性炎症 | | 3/20 | 3/10 | 6/17 | 3/10 | 11/27 | 12/24 | 6/21 | 9/21 |
| | 結石 | | 4/20 | 3/10 | 2/17 | 4/10 | 17/27 | 14/24 | 12/21 | 13/21 |
| 肺 | 血管中膜石灰化 | | 13/20 | 8/10 | 15/17 | 9/10 | 14/27 | 16/24 | 13/21 | 16/21 |
| | 肺胞マクロファージ | | 3/20 | 0/10 | 1/17 | 1/10 | 0/27 | 1/24 | 3/21 | 2/21 |
| 心臓 | 慢性炎症 | | 8/20 | 7/10 | 8/17 | 4/10 | 7/27 | 12/24 | 7/21 | 5/21 |
| 精巣 | 血管中膜石灰化 | | 0/20 | 2/10 | 0/17 | 3/10 | - | - | - | - |
| 乳線 | 過形成 | | 0/1 | 1/1 | 0/5 | 0/3 | 6/26 | 2/24 | 4/21 | 7/21 |
| 胸骨 | 変性 | | 15/20 | 7/10 | 10/17 | 7/10 | 24/27 | 21/24 | 18/21 | 17/21 |
| 胸骨骨髄 | 骨髄過形成 | | 1/20 | 0/10 | 2/17 | 1/10 | 2/27 | 2/24 | 3/21 | 3/21 |
| 腰部脊髄 | 神経線維変性 | | 1/20 | 1/10 | 2/17 | 0/10 | 2/27 | 2/24 | 1/21 | 1/21 |
| ハーダー腺 | 亜急性炎症 | | 2/20 | 0/10 | 7/17 | 3/10 | 6/27 | 6/24 | 5/21 | 2/21 |
| 坐骨神経 | 神経線維変性 | | 0/20 | 0/10 | 1/17 | 2/10 | 2/27 | 2/24 | 1/21 | 3/21 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表2-3＞ 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 最終屠殺動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 最終屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | | 6/30 | 5/40 | ⇑26/33 | ⇑36/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | 4/29 |
| | 空胞変性 小葉中心性 | | 19/30 | 24/40 | 23/33 | 30/40 | 7/23 | 7/26 | 7/29 | 3/29 |
| | 好酸性変異肝細胞巣 | 単発 | 6/30 | 10/40 | 6/33 | 5/40 | 3/23 | 4/26 | 4/29 | 4/29 |
| | | 多発 | 7/30 | 16/40 | ↑18/33 | 12/40 | 3/23 | 1/26 | 4/29 | 0/29 |
| 副腎 | 血液嚢胞 | | 0/30 | 0/1 | 0/0 | ↑7/40 | 20/23 | 4/5 | 1/2 | 28/29 |
| 腎臓 | 亜急性炎症 | | 0/30 | 2/40 | 1/33 | 4/40 | 4/23 | 8/26 | 6/29 | 7/29 |
| | 結石 | | 6/30 | 9/40 | 10/33 | ↑17/40 | 12/23 | 18/26 | 17/29 | 19/29 |
| 肺 | 血管中膜石灰化 | | 20/30 | 32/40 | 25/33 | ↑35/40 | 15/23 | 19/26 | 15/29 | 14/29 |
| | 肺胞マクロファージ | | 0/30 | 2/40 | 2/33 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | ↑6/29 |
| 心臓 | 慢性炎症 | | 15/30 | 0/0 | 0/0 | ⇑33/40 | 14/23 | 0/0 | 0/0 | 18/29 |
| 精巣 | 血管中膜石灰化 | | 1/30 | 2/9 | 0/4 | ↑8/40 | - | - | - | - |
| 乳線 | 過形成 | | 0/4 | 0/1 | 0/1 | 0/6 | 6/23 | 11/26 | 13/29 | ↑17/29 |
| 胸骨 | 変性 | | 16/30 | 0/0 | 0/0 | ⇑37/40 | 20/23 | 0/0 | 0/0 | 28/29 |
| 胸骨骨髄 | 骨髄過形成 | | 2/30 | 0/0 | 0/0 | 1/40 | 1/23 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| 腰部脊髄 | 神経線維変性 | | 13/30 | 0/0 | 0/0 | ↑29/40 | 14/23 | 0/0 | 0/0 | 14/29 |
| ハーダー腺 | 亜急性炎症 | | 5/30 | 0/0 | 0/0 | 13/40 | 4/23 | 0/0 | 0/0 | 6/29 |
| 坐骨神経 | 神経線維変性 | | 2/30 | 0/0 | 0/0 | 6/39 | 7/23 | 0/0 | 0/0 | 8/29 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す
Fisher's exact test ↑: P<0.05、⇑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



＜表2-4＞ 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 全動物 | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝細胞肥大 | | 6/60 | 5/60 | ⇑37/60 | ⇑48/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | ⇑10/60 |
| | 空胞変性 小葉中心性 | | 30/60 | 34/60 | 35/60 | ⇑42/60 | 13/60 | 11/60 | 10/60 | 9/60 |
| | 好酸性変異肝細胞巣 | 単発 | 7/60 | 10/60 | 8/60 | 7/60 | 3/60 | 5/60 | 4/60 | 5/60 |
| | | 多発 | 7/60 | ↑16/60 | ↑18/60 | 12/60 | 4/60 | 1/60 | 4/60 | 0/60 |
| 副腎 | 血液嚢胞 | | 1/60 | 1/11 | 2/17 | ⇑10/60 | 45/60 | 23/30 | 18/23 | 47/60 |
| 腎臓 | 亜急性炎症 | | 3/60 | 6/51 | 7/50 | ⇑15/60 | 19/60 | 20/50 | 12/50 | 20/60 |
| | 結石 | | 10/60 | 12/51 | 12/50 | ↑21/60 | 30/60 | 32/50 | 29/50 | 34/60 |
| 肺 | 血管中膜石灰化 | | 33/60 | ⇑40/50 | ⇑40/50 | ↑44/60 | 29/60 | 35/51 | 28/50 | 30/60 |
| | 肺胞マクロファージ | | 3/60 | 2/50 | 3/50 | 1/60 | 0/60 | 1/51 | 3/50 | ⇑8/60 |
| 心臓 | 慢性炎症 | | 23/60 | 7/10 | 8/17 | ⇑37/60 | 21/60 | 12/24 | 7/21 | 23/60 |
| 精巣 | 血管中膜石灰化 | | 1/60 | 4/20 | 0/21 | ⇑11/60 | - | - | - | - |
| 乳線 | 過形成 | | 0/6 | 1/2 | 0/6 | 0/10 | 15/59 | 14/60 | 19/60 | 25/60 |
| 胸骨 | 変性 | | 31/60 | 7/10 | 10/17 | ⇑45/60 | 44/60 | 21/24 | 18/21 | 49/60 |
| 胸骨骨髄 | 骨髄過形成 | | 3/60 | 0/10 | 2/17 | 6/60 | 3/60 | 2/24 | 3/21 | 8/60 |
| 腰部脊髄 | 神経線維変性 | | 14/60 | 1/10 | 2/17 | ⇑29/60 | 16/60 | 2/24 | 1/21 | 15/60 |
| ハーダー腺 | 亜急性炎症 | | 9/60 | 0/10 | 7/17 | ↑19/60 | 13/60 | 6/24 | 5/21 | 10/60 |
| 坐骨神経 | 神経線維変性 | | 2/60 | 0/10 | 1/17 | ↑8/59 | 9/60 | 2/24 | 1/21 | 11/60 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher's exact test ↑: P<0.05、⇑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3-1(12ヶ月計画屠殺動物)、表3-2(死亡・切迫屠殺動物)、表3-3(最終屠殺動物)および表3-4(全動物)に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

乳がんの発生頻度が400および1000 ppm群の雌において対照群に比べて若干高かったが、投与群と対照群との間に統計学的有意差はなく、また、投与量との相関も有意ではなかった(Cochran-Armitage傾向検定、P=0.061)。したがって、この変化は、投与に起因するものではないと考えられた。

その他の腫瘍についても、投与と関連した発生の増加は認められなかった。

<表3-1> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物(12ヶ月)

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 12ヶ月計画屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 下顎骨 | 歯牙腫 | (B) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 造血系 | 顆粒球性白血病 | (M) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 乳腺 | 腺腫 | (B) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 |
| | 線維腺腫 | (B) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 |
| | 腺癌 | (M) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 1/10 | 0/10 | 1/10 | 0/10 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 0/10 | 0/0 | 0/0 | 0/9 | 0/10 | 0/1 | 2/3 | 0/10 |
| 皮膚<br>肉眼病変 | 線維腫 | (B) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表3-2＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 死亡・切迫屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 副腎髄質 | 嫌色素性細胞腫 | (B) | 1/20 | 1/10 | 0/17 | 2/10 | 0/26 | 0/24 | 1/21 | 0/21 |
| | 悪性嫌色素性細胞腫 | (M) | 1/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/26 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 脳 | 悪性星状膠細胞腫 | (M) | 1/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/27 | 1/24 | 0/21 | 0/21 |
| | 悪性髄膜腫 | (M) | 0/20 | 0/10 | 1/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 心臓 | 悪性神経鞘腫 | (M) | 0/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 1/21 |
| 造血系 | 顆粒球性白血病 | (M) | 1/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/2 |
| | 組織球肉腫 | (M) | 0/1 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/2 |
| 腎臓 | 脂肪腫 | (B) | 0/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/27 | 0/24 | 1/21 | 0/21 |
| | 移行上皮癌 | (M) | 1/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 | (B) | 0/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 1/21 | 0/21 |
| 乳腺 | 腺腫 | (B) | 1/1 | 0/1 | 0/5 | 0/3 | 1/26 | 0/24 | 1/21 | 0/21 |
| | 線維腺腫 | (B) | 0/1 | 0/1 | 0/5 | 0/3 | 9/26 | 7/24 | ↓1/21 | 3/21 |
| | 腺癌 | (M) | 0/1 | 0/1 | 0/5 | 0/3 | 7/26 | 4/24 | 7/21 | 9/21 |
| 鼻組織 | 扁平上皮癌 | (M) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 卵巣 | 黄体腫 | (B) | - | - | - | - | 1/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 膵臓 | 腺癌 | (M) | 0/18 | 0/10 | 0/17 | 1/10 | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| | 島細胞腺腫 | (B) | 0/18 | 0/10 | 0/17 | 1/10 | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| | 島細胞腺癌 | (M) | 0/18 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 1/24 | 0/21 | 0/21 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 13/20 | 9/10 | 12/17 | 4/10 | 24/27 | 23/24 | 17/21 | 19/21 |
| | 癌 | (M) | 0/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 1/21 | 0/21 |
| 直腸 | 間質細胞肉腫 | (M) | 0/19 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 皮膚 | 線維腫 | (B) | 0/20 | 1/10 | 1/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 0/20 | 0/21 |
| | 角化棘細胞腫 | (B) | 0/20 | 1/10 | 0/17 | 1/10 | 0/27 | 0/24 | 0/20 | 0/21 |
| | 粘液腫 | (B) | 1/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 0/20 | 0/21 |
| | 悪性基底細胞腫 | (M) | 0/20 | 0/10 | 1/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 0/20 | 0/21 |
| 皮膚 肉眼病変 | 組織肉腫 | (M) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| | 未分化肉腫 | (M) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| 皮下組織 | 線維腫 | (B) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/1 | 0/1 | 0/0 | 0/0 |
| 精巣 | 間細胞腫、良性 | (B) | 0/20 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | - | - | - | - |
| 甲状腺 | 腺腫 | (B) | 0/19 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 1/24 | 0/21 | 0/21 |
| | C-細胞腺腫 | (B) | 0/19 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/27 | 0/24 | 1/21 | 1/21 |
| | 嚢胞腺腫 | (B) | 0/19 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 1/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| | C-細胞癌 | (M) | 0/19 | 1/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 0/24 | 1/21 | 0/21 |
| | ろ胞腺腫 | (B) | 0/19 | 0/10 | 0/17 | 0/10 | 0/27 | 1/24 | 0/21 | 0/21 |
| 子宮 | ポリープ | (B) | - | - | - | - | 1/27 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 子宮頸部 | 未分化肉腫 | (M) | - | - | - | - | 0/27 | 0/24 | 0/21 | 1/21 |
| 膣 | 間質細胞肉腫 | (M) | - | - | - | - | 1/26 | 0/24 | 0/21 | 0/21 |
| 外陰部 | 間質細胞肉腫 | (M) | - | - | - | - | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ジンバル腺 | 扁平上皮癌 | (M) | 2/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表 3-3＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 最終屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 副腎皮質 | 腺腫 | (B) | 0/30 | 0/1 | 0/0 | 0/40 | 0/23 | 0/5 | 0/2 | 3/29 |
| | 腺癌 | (M) | 0/30 | 0/1 | 0/0 | 0/40 | 1/23 | 0/5 | 1/2 | 0/29 |
| 副腎髄質 | 嫌色素性細胞腫 | (B) | 6/30 | 0/1 | 0/0 | 2/40 | 0/23 | 0/4 | 0/1 | 0/29 |
| | 悪性嫌色素性細胞腫 | (M) | 0/30 | 1/1 | 0/0 | 2/40 | 1/23 | 0/4 | 0/1 | 0/29 |
| 骨 | 脊索腫 | (B) | 0/0 | 1/1 | 0/1 | 1/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 |
| 脳 | 悪性星状膠細胞腫 | (M) | 1/30 | 1/1 | 0/0 | 0/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| 耳 | 悪性黒色腫 | (M) | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 眼 | 良性黒色腫 | (B) | 0/30 | 0/9 | 0/4 | 1/40 | 0/23 | 0/5 | 0/6 | 0/29 |
| 造血系 | 血管肉腫 | (M) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/1 | 0/0 | 0/0 |
| | 悪性リンパ腫<br>リンパ芽球性 | (M) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 1/1 | 0/0 | 0/0 |
| 回腸 | 線維肉腫 | (M) | 0/30 | 0/0 | 0/0 | 0/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 1/29 |
| 空腸 | 腺癌 | (M) | 0/30 | 0/0 | 0/0 | 0/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 1/29 |
| 腎臓 | 腺腫 | (B) | 0/30 | 0/40 | 0/33 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | 1/29 |
| | 脂肪腫 | (B) | 1/30 | 0/40 | 1/33 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 1/29 | 0/29 |
| | 腎細胞腺腫 | (B) | 0/30 | 0/40 | 0/33 | 1/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | 0/29 |
| 肝臓 | 肝細胞腺腫 | (B) | 2/30 | 0/40 | 1/33 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | 0/29 |
| | 肝細胞癌 | (M) | 0/30 | 1/40 | 0/33 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | 0/29 |
| 肺 | 肺胞気管支腺癌 | (M) | 0/30 | 0/40 | 1/33 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 0/29 | 0/29 |
| 乳腺 | 腺腫 | (B) | 0/4 | 0/1 | 0/1 | 0/6 | 0/23 | 0/26 | 1/29 | 1/29 |
| | 線維腺腫 | (B) | 0/4 | 1/1 | 0/1 | 0/6 | 9/23 | 7/26 | 9/29 | 12/29 |
| | 腺癌 | (M) | 0/4 | 0/1 | 0/1 | 0/6 | 2/23 | 7/26 | 8/29 | 8/29 |
| 卵巣 | 黄体腫 | (B) | - | - | - | - | 1/23 | 0/0 | 0/1 | 0/29 |
| | 顆粒膜細胞腫 | (B) | - | - | - | - | 0/23 | 0/0 | 1/1 | 0/29 |
| 膵臓 | 腺腫 | (B) | 1/30 | 0/0 | 0/0 | 0/40 | 0/22 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| | 島細胞腺腫 | (B) | 0/30 | 0/0 | 0/0 | 2/40 | 0/22 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| | 腺癌 | (M) | 1/30 | 0/0 | 0/0 | 0/40 | 0/22 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| | 島細胞腺癌 | (M) | 0/30 | 0/0 | 0/0 | 1/40 | 0/22 | 0/0 | 0/0 | 1/29 |
| 副甲状腺 | 腺腫 | (B) | 0/22 | 0/0 | 0/0 | 1/19 | 0/15 | 0/0 | 0/0 | 0/17 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 20/30 | 6/6 | 7/7 | 22/40 | 19/23 | 18/18 | 21/21 | 26/29 |
| | 癌 | (M) | 0/30 | 0/6 | 0/7 | 0/40 | 2/23 | 0/18 | 0/21 | 1/29 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表3-3＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物（つづき）

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 最終屠殺動物 | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | 角化棘細胞腫 | (B) | 3/30 | 3/10 | 4/7 | 3/40 | 0/23 | 0/26 | 0/26 | 0/29 |
| | 線維肉腫 | (M) | 1/30 | 0/10 | 0/7 | 0/40 | 0/23 | 0/26 | 0/26 | 0/29 |
| 軟部組織 | 粘液腫 | (B) | 0/0 | 0/1 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 皮下組織 | 線維腫 | (B) | 0/0 | 1/3 | 1/2 | 0/1 | 0/1 | 1/2 | 0/2 | 0/1 |
| | 顆粒細胞腫 | (B) | 0/0 | 0/3 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 0/2 | 0/2 | 1/1 |
| | 脂肪腫 | (B) | 0/0 | 3/3 | 0/2 | 0/1 | 1/1 | 1/2 | 1/2 | 0/1 |
| | 線維肉腫 | (M) | 0/0 | 0/3 | 0/2 | 1/1 | 0/1 | 0/2 | 0/2 | 0/1 |
| 精巣 | 間細胞腫、良性 | (B) | 2/30 | 0/9 | 0/4 | 4/40 | - | - | - | - |
| | 間細胞腫、悪性 | (M) | 0/30 | 1/9 | 0/4 | 0/40 | - | - | - | - |
| | 中皮腫、悪性 | (M) | 0/30 | 0/9 | 1/4 | 0/40 | - | - | - | - |
| 精巣上体 | 中皮腫、悪性 | (M) | 0/30 | 0/1 | 1/2 | 0/40 | - | - | - | - |
| 甲状腺 | 腺癌 | (M) | 0/30 | 1/1 | 0/1 | 0/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| | 腺腫 | (B) | 1/30 | 0/1 | 0/1 | 2/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 1/29 |
| | C-細胞腺腫 | (B) | 4/30 | 0/1 | 1/1 | 3/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 2/29 |
| | 嚢胞腺腫 | (B) | 1/30 | 0/1 | 0/1 | 0/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| | C-細胞癌 | (M) | 1/30 | 0/1 | 0/1 | 0/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| | ろ胞癌 | (M) | 0/30 | 0/1 | 0/1 | 1/40 | 0/23 | 0/0 | 0/0 | 0/29 |
| 子宮 | 腺癌 | (M) | - | - | - | - | 1/23 | 0/1 | 0/0 | 0/29 |
| | ポリープ | (B) | - | - | - | - | 0/23 | 1/1 | 0/0 | 1/29 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表3-4＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 全動物 | | | | | | | | | | |
| 副腎皮質 | 腺腫 | (B) | 0/60 | 0/11 | 0/17 | 0/60 | 0/60 | 0/30 | 0/23 | 3/60 |
| | 腺癌 | (M) | 0/60 | 0/11 | 0/17 | 0/60 | 1/60 | 0/30 | 1/23 | 0/60 |
| 副腎髄質 | 嫌色素性細胞腫 | (B) | 7/60 | 1/11 | 0/17 | 4/60 | 0/59 | 0/29 | 1/22 | 0/60 |
| | 悪性嫌色素性細胞腫 | (M) | 0/60 | 1/11 | 0/17 | 2/60 | 2/59 | 0/29 | 0/22 | 0/60 |
| 骨 | 脊索腫 | (B) | 0/0 | 1/1 | 0/1 | 1/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 |
| 下顎骨 | 歯牙腫 | (B) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 脳 | 悪性星状膠細胞腫 | (M) | 2/60 | 1/11 | 0/17 | 0/60 | 1/60 | 1/24 | 0/21 | 0/60 |
| | 悪性髄膜腫 | (M) | 0/60 | 0/11 | 1/17 | 0/60 | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| 耳 | 悪性黒色腫 | (M) | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 眼 | 良性黒色腫 | (B) | 0/60 | 0/19 | 0/24 | 1/60 | 0/60 | 0/29 | 0/27 | 0/60 |
| 心臓 | 悪性神経鞘腫 | (M) | 0/60 | 0/10 | 0/17 | 0/60 | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 1/60 |
| 造血系 | 顆粒球性白血病 | (M) | 2/3 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 1/2 | 0/1 | 0/0 | 0/2 |
| | 血管肉腫 | (M) | 1/3 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 1/2 | 0/1 | 0/0 | 0/2 |
| | 組織球肉腫 | (M) | 0/3 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/2 | 0/1 | 0/0 | 0/2 |
| | 悪性リンパ腫<br>リンパ芽球性 | (M) | 0/3 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/2 | 1/1 | 0/0 | 2/2 |
| 回腸 | 線維肉腫 | (M) | 0/60 | 0/10 | 0/17 | 0/60 | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 1/60 |
| 空腸 | 腺癌 | (M) | 0/60 | 0/10 | 0/17 | 0/60 | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 1/59 |
| 腎臓 | 腺腫 | (B) | 0/60 | 0/51 | 0/50 | 0/60 | 0/60 | 0/50 | 0/50 | 1/60 |
| | 脂肪腫 | (B) | 1/60 | 0/51 | 1/50 | 0/60 | 1/60 | 0/50 | 2/50 | 0/60 |
| | 腎細胞腺腫 | (B) | 0/60 | 0/51 | 0/50 | 1/60 | 0/60 | 0/50 | 0/50 | 0/60 |
| | 移行上皮癌 | (M) | 1/60 | 0/51 | 0/50 | 0/60 | 0/60 | 0/50 | 0/50 | 0/60 |
| 肝臓 | 肝細胞腺腫 | (B) | 2/60 | 0/60 | 1/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 |
| | 肝細胞癌 | (M) | 0/60 | 1/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/60 |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 | (B) | 0/60 | 0/50 | 0/50 | 0/60 | 0/60 | 0/51 | 1/50 | 0/60 |
| | 肺胞気管支腺癌 | (M) | 0/60 | 0/50 | 1/50 | 0/60 | 0/60 | 0/51 | 0/50 | 0/60 |
| 乳腺 | 腺腫 | (B) | 1/6 | 0/2 | 0/6 | 0/10 | 1/59 | 0/60 | 2/60 | 2/60 |
| | 線維腺腫 | (B) | 0/6 | 1/2 | 0/6 | 0/10 | 18/59 | 14/60 | 10/60 | 16/60 |
| | 腺癌 | (M) | 0/6 | 0/2 | 0/6 | 0/10 | 10/59 | 11/60 | 16/60 | 17/60 |
| 鼻組織 | 扁平上皮癌 | (M) | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| 卵巣 | 黄体腫 | (B) | - | - | - | - | 2/60 | 0/24 | 0/22 | 0/59 |
| | 顆粒膜細胞腫 | (B) | - | - | - | - | 0/60 | 0/24 | 1/22 | 0/59 |
| 膵臓 | 腺癌 | (M) | 0/58 | 0/10 | 0/17 | 1/59 | 0/59 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| | 腺腫 | (B) | 1/58 | 0/10 | 0/17 | 0/59 | 0/59 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| | 島細胞腺腫 | (B) | 0/58 | 0/10 | 0/17 | 3/59 | 0/59 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| | 癌 | (M) | 1/58 | 0/10 | 0/17 | 0/59 | 0/59 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| | 島細胞腺癌 | (M) | 0/58 | 0/10 | 0/17 | 1/59 | 0/59 | 1/24 | 0/21 | 1/60 |
| 副甲状腺 | 腺腫 | (B) | 0/48 | 0/8 | 0/12 | 1/33 | 0/43 | 0/23 | 0/16 | 0/40 |
| 下垂体 | 腺腫 | (B) | 33/60 | 15/16 | 19/24 | 26/59 | 43/60 | 41/43 | 40/45 | 45/60 |
| | 癌 | (M) | 0/60 | 0/16 | 0/24 | 0/59 | 2/60 | 0/43 | 1/45 | 1/60 |
| 直腸 | 間質細胞肉腫 | (M) | 0/58 | 0/10 | 0/17 | 0/60 | 1/60 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表3-4＞ 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物(つづき)

| 性別 | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臓器・所見＼投与量(ppm) | | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 全動物 | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | 線維腫 | (B) | 0/60 | 1/21 | 1/24 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/56 | 0/60 |
| | 角化棘細胞腫 | (B) | 3/60 | 4/21 | 4/24 | 4/60 | 0/60 | 0/60 | 0/56 | 0/60 |
| | 粘液腫 | (B) | 1/60 | 0/21 | 0/24 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/56 | 0/60 |
| | 悪性基底細胞腫 | (M) | 0/60 | 0/21 | 1/24 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/56 | 0/60 |
| | 線維肉腫 | (M) | 1/60 | 0/21 | 0/24 | 0/60 | 0/60 | 0/60 | 0/56 | 0/60 |
| 皮膚肉眼病変 | 線維腫 | (B) | 1/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| | 組織肉腫 | (M) | 1/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| | 未分化肉腫 | (M) | 0/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| 軟部組織 | 粘液腫 | (B) | 0/0 | 0/1 | 1/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| 皮下組織 | 線維腫 | (B) | 0/1 | 1/3 | 1/2 | 1/2 | 0/2 | 1/3 | 0/2 | 0/1 |
| | 顆粒細胞腫 | (B) | 0/1 | 0/3 | 0/2 | 0/2 | 0/2 | 0/3 | 0/2 | 1/1 |
| | 脂肪腫 | (B) | 0/1 | 3/3 | 0/2 | 0/2 | 1/2 | 1/3 | 1/2 | 0/1 |
| | 線維肉腫 | (M) | 0/1 | 0/3 | 0/2 | 1/2 | 0/2 | 1/3 | 0/2 | 0/1 |
| 精巣 | 間細胞腫、良性 | (B) | 2/60 | 0/20 | 0/21 | 5/60 | - | - | - | - |
| | 間細胞腫、悪性 | (M) | 0/60 | 1/20 | 0/21 | 0/60 | - | - | - | - |
| | 中皮腫、悪性 | (M) | 0/60 | 0/20 | 1/21 | 0/60 | - | - | - | - |
| 精巣上体 | 中皮腫、悪性 | (M) | 0/60 | 0/11 | 1/19 | 0/60 | - | - | - | - |
| 甲状腺 | 腺癌 | (M) | 0/59 | 1/11 | 0/18 | 0/60 | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| | 腺腫 | (B) | 1/59 | 0/11 | 0/18 | 2/60 | 0/60 | 1/24 | 0/21 | 1/60 |
| | C-細胞腺腫 | (B) | 4/59 | 0/11 | 1/18 | 3/60 | 1/60 | 0/24 | 1/21 | 3/60 |
| | 嚢胞腺腫 | (B) | 1/59 | 0/11 | 0/18 | 0/60 | 1/60 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| | C-細胞癌 | (M) | 1/59 | 1/11 | 0/18 | 0/60 | 0/60 | 0/24 | 1/21 | 0/60 |
| | ろ胞腺腫 | (B) | 0/59 | 0/11 | 0/18 | 0/60 | 0/60 | 1/24 | 0/21 | 0/60 |
| | ろ胞癌 | (M) | 0/59 | 0/11 | 0/18 | 1/60 | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| 子宮 | 腺癌 | (M) | - | - | - | - | 1/60 | 0/25 | 0/21 | 0/60 |
| | ポリープ | (B) | - | - | - | - | 1/60 | 1/25 | 0/21 | 1/60 |
| 子宮頸部 | 未分化肉腫 | (M) | - | - | - | - | 0/60 | 0/24 | 0/21 | 1/60 |
| 膣 | 間質細胞肉腫 | (M) | - | - | - | - | 1/59 | 0/24 | 0/21 | 0/60 |
| 外陰部 | 間質細胞肉腫 | (M) | - | - | - | - | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ジンバル腺 | 扁平上皮癌 | (M) | 2/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Life table test および Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


＜表4＞ 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(ppm) | | 0 | 160 | 400 | 1000 | 0 | 160 | 400 | 1000 |
| 検査動物数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 腫瘍数 | (B) | 59 | 27 | 29 | 52 | 69 | 60 | 59 | 73 |
| | (M) | 13 | 6 | 7 | 6 | 22 | 15 | 21 | 25 |
| 腫瘍総数 | | 72 | 33 | 36 | 58 | 91 | 75 | 80 | 98 |
| 担腫瘍動物数$ | (B) | 43 | ⇓21 | ⇓27 | 37 | 44 | 41 | 42 | 48 |
| | (M) | 11 | 5 | 5 | 6 | 18 | 15 | 19 | 20 |
| 担腫瘍動物数$ | | 46 | ⇓23 | ⇓30 | 38 | 48 | 43 | 46 | 48 |

$Fisher の直接確率計算法⇓: P<0.01
(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果から、アセタミプリドの24ヶ月間飼料混入投与による影響として、400 ppm群の雌および1000 ppm群の雄雌に体重増加抑制と摂餌量の減少(体重当たりでは、1000 ppm群の雄雌で増加)、400 ppm以上の群での肝細胞肥大の増加が認められた。したがって、最大無作用量は160 ppm(雄: 7.1 mg/kg/day、雌: 8.8 mg/kg/day)と判断される。また、最高投与量である1000 ppmでも発癌性はないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



⑮ 繁殖毒性試験

1)ラットを用いた繁殖毒性試験　　　　　　　　　　　　　　　　（資料 No. 毒 A20）

試験機関:

〔GLP 対応〕

報告書作成年:1994 年

検体純度　:

試験動物　:　Crl:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 26 匹

投与開始時 5 週齢 雄 137～158 g、雌 125～152 g

投与期間　:　1992 年 6 月 5 日～1993 年 2 月 8 日

P 世代; 投与開始(5 週齢)から F1 児離乳までの約 15 週間

F1 世代; F1 離乳時(3 週齢)から F2 児離乳までの約 16 週間

投与方法　:　検体を 0、100、280 および 800 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。なお対照群には検体を混合しない基礎飼料を摂取させた。

検体混合飼料は実濃度分析を行ない、保存安定性についても問題のないことを確認した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目　:

方法および概要を次頁の表 1 にまとめた。

一般状態および生死; 全動物について、一般状態および生死を全投与期間にわたり毎日観察した。

体重および摂餌量; 体重は週 1 回測定した。なお、妊娠および哺育期間中の雌の体重は妊娠 0、6、15 および 20 日目、哺育 0、7、14 および 21 日目に測定した。摂餌量は交配期間中を除く週 1 回測定した。妊娠および哺育期間中の摂餌量は体重測定と同日に測定した。

交配および妊娠の確認; 雄と雌を 1 対 1 で同居させ、毎日膣垢中の精子または膣栓の有無により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産で行なった。

・ 本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

表1 試験概要

| 世代 | 期間(週間) | 作業手順 | 試験項目 |
|---|---|---|---|
| P | 生育(8週) | | 体重、摂餌量を週1回測定 |
| | 交配(最大3週) | 雌雄1対1で交配。交配は膣垢中精子・膣栓により確認(妊娠0日) | 交配状況の観察<br>体重を週1回測定 |
| | 妊娠(3週) | | 妊娠0、6、15、20日目に体重、摂餌量を測定 |
| | 出産 | | 出産状況の観察 |
| | 哺育(3週) | 哺育4日目に各同腹児数を雌雄4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹) | 産児数、生存児数、死産児数、外表異常、性別および生存児体重測定<br>母動物の哺育0、7、14、21日目に体重、摂餌量を測定<br>哺育0、4、7、14、21日目に児動物の生存数および体重を測定<br>途中死亡および哺育4日目屠殺の児動物について異常の検査 |
| F1 | 離乳 | 哺育21日目に継代用の各群雌雄26匹ずつ26腹から無作為に選抜。 | 親動物および継代用に選抜されなかった児動物について肉眼的病理検査<br>親動物の対照群と最高投与量群の病理組織検査。 |
| | 生育(9週) | | |
| | 交配(最大3週) | (P世代に準ずる) | (P世代に準ずる) |
| | 妊娠(3週) | | |
| | 出産 | | (P世代に準ずる) |
| | 哺育(3週間) | (P世代に準ずる) | (P世代に準ずる) |
| F2 | 離乳 | | 親動物および児動物は肉眼的病理検査<br>親動物の対照群と最高投与量群の病理組織検査。 |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾成立期間 ＝ 同居から交尾までの日数

$$交尾率(\%) = \frac{交尾動物数(確認された数)}{交配動物数(同居させた数)} \times 100$$

$$受胎率(\%) = \frac{妊娠動物数}{交配動物数(同居させた数)} \times 100$$

$$妊娠率(\%) = \frac{妊娠動物数}{交尾動物数(確認された数)} \times 100$$

$$4日目生存率(\%) = \frac{生存児数(出生4日調整前)}{生存児数(出生時)} \times 100$$

$$7日目生存率(\%) = \frac{生存児数(出生7日目)}{生存児数(出生4日調整後)} \times 100$$

$$14日目生存率(\%) = \frac{生存児数(出生14日目)}{生存児数(出生7日目)} \times 100$$

$$21日目生存率(\%) = \frac{生存児数(出生21日目)}{生存児数(出生14日目)} \times 100$$

$$離乳率(\%) = \frac{生存児数(離乳時)}{生存児数(出生4日調整後)} \times 100$$

肉眼的病理検査；PおよびF1世代の親動物について主要器官の異常の有無に留意して剖検した。また、産児が得られなかったP世代の雄については精巣重量測定、精子数および精子活力検査、精子形成能検査を実施した。また、産児が得られなかったF1世代の雄は精巣上体での精子の存在を検査することで精子形成能検査を実施した。児動物については哺育4日目屠殺動物、哺育21日目に継代用に選抜されなかった動物について剖検した。

病理組織学的検査；PおよびF1世代の対照群および800 ppm群の親動物、死亡動物について、下垂体、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膣および異常部位の病理組織学的検査を行なった。また、肝臓については、全親動物の病理組織学的検査を行なった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


結果　　：　概要[1]から[4]に示す。

[親世代の死亡/症状]

PおよびF1世代の全ての投与群で、投与による影響と考えられる死亡はみられなかった。また、投与に起因すると考えられる症状も観察されなかった。

[親世代の体重]

P 世代：雄の 800 ppm 群では有意な体重減少が生育期間中を通して認められた。

雌について、生育期間中は何れの投与群についても統計学的に有意な差はみられなかったが、800 ppm 群では妊娠および哺育期間中に有意な体重減少が認められた。

F1 世代：雄の 800 ppm 群では有意な体重減少が生育期間中を通して認められ、P世代と同様な変化がみられた。投与 19、23 および 24 週目に 100 ppm 群に有意な体重増加が散見されたが、投与量との関連はなく、投与による影響とは考えられない。

雌の 800 ppm 群では生育、妊娠および哺育期間を通して有意な体重減少がみられた。280 ppm 群では妊娠初期（妊娠 0～6 日目）に有意な体重増加量の減少がみられたが、生育、妊娠および哺育期間中の体重には影響はみられなかった。

[摂餌量]

P 世代：雄の 800 ppm 群では投与開始から 4 週目まで摂餌量の有意な減少がみられた。100 および 280 ppm 群についても投与初期に有意な摂餌量の減少がみられたが、一過性の変化であり、忌避作用によるものと考えられた。

雌の 800 ppm 群では生育、妊娠および哺育期間を通して摂餌量の有意な減少がみられた。また、280 ppm 群では生育 1～2 週、妊娠 0～15 日に摂餌量の有意な減少がみられたが、哺育期間中の摂餌量に影響はみられなかった。100 ppm 群では投与による影響はみられなかった。

F1 世代：雄の 800 ppm 群では生育期間中に摂餌量の有意な減少がみられ、P 世代と同様な変化がみられた。

雌の 800 ppm 群では生育、妊娠および哺育期間を通して摂餌量の有意な減少がみられた。280 ppm 群では妊娠および哺育期間中に有意な減少がみられた。100 ppm 群では妊娠期間中に摂餌量の有意な減少がみられたが、軽度な減少であり、生育および哺育期間中に投与による影響はみられなかった。

[繁殖成績]

P 世代：800 ppm 群では受胎率および妊娠率の低下傾向がみられ、280 ppm 群では有意な低下がみられた。産児を得られなかった雄の精子は少なくとも 50%程度の活力があり、検査した精子の 92%は形態学的に正常であった。これらの変化は対照群の値（受胎率、妊娠率ともに 100%）が背景データ[a]の中でも高値であること、同様な変化が F1 世代にはみられなかったことから投与による影響ではないと考えられた。その他、交配成立期間、交尾率、妊娠期間、出産児数、生存児数、性比に投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


F1 世代: 100 ppm 群で交尾成立期間の有意な延長がみられたが、280 および 800 ppm 群では影響は認められず、投与量との関連がないことから投与による影響ではないと考えられる。その他、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、出産児数、生存児数、性比に投与による影響はみられなかった。また、産児が得られなかった雄の精子は活力および形態学的には正常であった。

各世代とも繁殖能力については 800 ppm 群でも投与による影響はみられなかった。

[児動物への影響]

F1 児: 800 ppm 群では雌雄の児動物に有意な体重減少がみられた。生存率および離乳率については投与による影響はみられなかった。

F2 児 : 800 ppm 群では雌雄の児動物に有意な体重減少がみられ、F1 児動物と同様の変化がみられた。また、生存率について 800 ppm 群では哺育 0 および 4 日目に有意な低下が、100 ppm 群では哺育 0 日目に有意な低下がみられたが、280 ppm 群には影響はみられなかった。100 ppm 群の生存率の低下(97.8%)は投与量との関連がなく、同施設の背景データ(平均:98.184%、平均－2SD: 94.955%)の範囲内であることから投与による影響とは考えられなかった[1]。

各世代の雌雄とも 100 および 280 ppm 群に投与による影響はないと考えられた。

[病理所見]

P 世代: 肉眼的病理検査には、投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査では 800 ppm 群の雌雄、および 280 ppm 群の雄に肝細胞肥大の有意な増加が認められた。

F1 世代: 肉眼的病理検査には、投与に関連した変化はみられず、産児が得られなかった雄の精巣重量にも影響はみられなかった。

病理組織学的検査では 800 ppm 群の雌雄、および 280 ppm 群の雄に肝細胞肥大の有意な増加が認められ、P 世代と同様な変化がみられた。さらに、800 ppm 群の雄では肝細胞の空胞変性の有意な増加が認められ、投与による影響と考えられた。また、800 ppm 群の雄では腎臓の鉱質沈着の有意な増加が認められたが、発生率の増加は軽度であり(対照群 1/26 例に対して 800 ppm 群は 6/26 例)、生物学的な意義はないものと考えられる。

各世代の雌雄とも 100 ppm 群には投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


以上の結果から、2世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、280 ppm以上の投与群ではPおよびF1世代の親動物に対して体重増加抑制、摂餌量の減少および肝細胞肥大などが認められたことから、親動物に対する無毒性量(NOAEL)は100 ppm(P世代:雄 6.67 mg/kg/day、雌 8.42 mg/kg/day、F1世代:雄 7.60 mg/kg/day、雌 9.40 mg/kg/day)、次世代に対する影響としてF1およびF2世代の児動物の体重増加抑制、F2世代の生存率の低下が800 ppm群で認められていることから、児動物に対する無毒性量(NOAEL)は280 ppm(P世代:雄 18.9 mg/kg/day、雌 23.1 mg/kg/day、F1世代:雄 23.3 [2] mg/kg/day、雌 27.0 mg/kg/day)、さらに繁殖能に対する無毒性量(NOAEL)[3]は800 ppm(P世代:雄 54.6 mg/kg/day、雌 66.5 mg/kg/day、F1世代:雄 65.0 mg/kg/day、雌 87.1 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



結果の概要[1]

| 世代 | | | 親：P　児：F1 | | | | 親：F1　児：F2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（ppm） | | | 0 | 100 | 280 | 800 | 0 | 100 | 280 | 800 |
| 動物数 | | 雄 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | | 雌 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| 親動物 | 一般状態 | | | | | | | | | |
| | 死亡数 | 雄 | | | | | | | | |
| | | 雌 | | | | | 1 | | | 1 |
| | 体重(g) 生育期間 | 雄 0週 | 148 | 147 | 149 | 145 | — | — | — | — |
| | | 1週 | 211 | 208 | 211 | ⇓194 | — | — | — | — |
| | | 2週 | 259 | 255 | 259 | ⇓239 | — | — | — | — |
| | | 3週 | 301 | 299 | 303 | ⇓280 | — | — | — | — |
| | | 4週 | 330 | 328 | 333 | ⇓309 | 103 | 105 | 103 | ⇓91 |
| | | 5週 | 359 | 359 | 363 | ⇓335 | 164 | 167 | 164 | ⇓141 |
| | | 6週 | 381 | 382 | 388 | ⇓359 | 223 | 227 | 225 | ⇓194 |
| | | 7週 | 405 | 406 | 413 | ⇓381 | 279 | 287 | 283 | ⇓245 |
| | | 8週 | 422 | 417 | 428 | ⇓394 | 336 | 350 | 343 | ⇓298 |
| | | 9週 | 425 | 425 | 439 | ⇓401 | 381 | 396 | 390 | ⇓344 |
| | | 10週 | 445 | 443 | 458 | ↓420 | 417 | 435 | 425 | ⇓374 |
| | | 11週 | 462 | 463 | 476 | ↓437 | 454 | 466 | 460 | ⇓406 |
| | | 12週 | 468 | 469 | 478 | ↓440 | 469 | 491 | 481 | ⇓428 |
| | | 13週 | 484 | 487 | 494 | ↓453 | 495 | 515 | 505 | ⇓450 |
| | | 14週 | 485 | 486 | 498 | ↓455 | 515 | 540 | 526 | ⇓467 |
| | | 15週 | 500 | 500 | 512 | ↓467 | 525 | 550 | 539 | ⇓480 |
| | | 16週 | 508 | 507 | 517 | ⇓472 | 537 | 564 | 554 | ⇓493 |
| | | 17週 | 512 | 516 | 524 | ↓483 | 548 | 574 | 558 | ⇓496 |
| | | 18週 | 521 | 523 | 534 | ↓488 | 553 | 580 | 566 | ⇓507 |
| | | 19週 | — | — | — | — | 562 | ↑601 | 583 | ↓522 |
| | | 20週 | — | — | — | — | 574 | 609 | 591 | ↓529 |
| | | 21週 | — | — | — | — | 586 | 624 | 604 | ↓539 |
| | | 22週 | — | — | — | — | 596 | 633 | 609 | ↓551 |
| | | 23週 | — | — | — | — | 601 | ↑649 | 616 | ↓557 |
| | | 24週 | — | — | — | — | 614 | ↑663 | 631 | ↓557 |
| | | 雌 0週 | 141 | 140 | 139 | 142 | — | — | — | — |
| | | 4週 | 241 | 244 | 238 | 233 | 99 | 96 | 96 | ⇓84 |
| | | 5週 | 256 | 266 | 256 | 247 | 145 | 141 | 143 | ⇓127 |
| | | 6週 | 268 | 275 | 265 | 259 | 177 | 170 | 176 | ⇓160 |
| | | 7週 | 282 | 289 | 278 | 272 | 198 | 191 | 198 | ⇓183 |
| | | 8週 | 286 | 295 | 284 | 277 | 222 | 219 | 222 | ⇓204 |
| | | 9週 | 314 | 311 | 306 | 300 | 240 | 233 | 240 | ⇓220 |
| | | 10週 | 345 | 329 | 299 | 318 | 256 | 250 | 253 | ⇓233 |
| | | 11週 | 376 | 363 | 292 | — | 267 | 264 | 268 | ⇓245 |
| | | 12週 | 448 | 400 | 297 | — | 276 | 271 | 278 | ↓256 |
| | | 13週 | — | — | 297 | — | 285 | 282 | 285 | ↓264 |
| | | 14週 | — | — | 301 | — | 293 | 290 | 293 | ↓268 |

空欄は変化なし、－はデータなしを示す

多重比較法 ↑↓： P<0.05、⇓： P<0.01

P世代の0週目は5週齢であり、F1世代は出生後の週齢を表す（3週齢で離乳）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



結果の概要[2]

| | | 世代 | 親：P 児：F1 | | | | 親：F1 児：F2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与量（ppm） | 0 | 100 | 280 | 800 | 0 | 100 | 280 | 800 |
| 動物数 | | 雄 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | | 雌 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| 親動物 | 体重(g) | | | | | | | | | |
| | 妊娠期間 | 雌 0 日 | 293 | 299 | 289 | 281 | 292 | 286 | 296 | ↓267 |
| | | 6 日 | 329 | 332 | 320 | ⇓306 | 326 | 314 | 317 | ⇓290 |
| | | 15 日 | 369 | 373 | 357 | ⇓344 | 372 | 356 | 357 | ⇓326 |
| | | 20 日 | 436 | 438 | 420 | 404 | 444 | 423 | 434 | ⇓385 |
| | 哺育期間 | 雌 0 日 | 342 | 347 | 338 | ↓326 | 343 | 330 | 329 | ⇓294 |
| | | 7 日 | 360 | 361 | 354 | ↓340 | 357 | 349 | 345 | ⇓315 |
| | | 14 日 | 387 | 384 | 376 | ⇓355 | 376 | 363 | 361 | ⇓327 |
| | | 21 日 | 357 | 348 | 356 | 339 | 351 | 347 | 343 | 335 |
| | 体重増加量(g) | | | | | | | | | |
| | 妊娠期間 | 雌 0-6 日 | 36 | 34 | 33 | ⇓27 | 34 | 28 | ⇓21 | ⇓23 |
| | | 6-15 日 | 40 | 41 | 38 | 38 | 46 | 42 | 40 | ⇓36 |
| | | 15-20 日 | 67 | 65 | 63 | 60 | 72 | 68 | 77 | ↓59 |
| | | 0-20 日 | 143 | 154 | 156 | 143 | 152 | 137 | 138 | ⇓117 |
| | 哺育期間 | 雌 0-7 日 | 19 | 14 | 16 | 14 | 13 | 19 | 16 | 22 |
| | | 7-14 日 | 27 | 23 | 22 | 15 | 19 | 14 | 16 | 11 |
| | | 14-21 日 | -31 | -36 | -21 | -16 | -24 | -16 | -18 | ⇑8 |
| | | 0-21 日 | 14 | 1 | 18 | 14 | 8 | 17 | 14 | ⇑41 |
| | 摂餌量(g) | | | | | | | | | |
| | 生育期間 | 雄 1 週 | 22.8 | ⇓21.6 | ⇓21.7 | ⇓19.2 | − | − | − | − |
| | | 2 週 | 24.3 | ↓23.2 | 23.5 | ⇓21.7 | − | − | − | − |
| | | 3 週 | 24.9 | 23.9 | 24.4 | ⇓23.4 | − | − | − | − |
| | | 4 週 | 24.6 | 23.6 | 24.5 | ↓23.2 | 13.6 | 13.9 | 13.8 | ⇓12.2 |
| | | 5 週 | 25.7 | 24.9 | 26.1 | 24.6 | 21.1 | 21.4 | 21.2 | ⇓18.9 |
| | | 6 週 | 25.4 | 24.9 | 25.7 | 24.2 | 26.5 | 27.0 | 27.0 | ⇓24.5 |
| | | 7 週 | 25.4 | 25.4 | 26.6 | 25.4 | 28.8 | 29.6 | 29.4 | ↓27.2 |
| | | 8 週 | 24.7 | 24.2 | 25.7 | 23.4 | 30.4 | 31.7 | 31.1 | 28.6 |
| | | 22 週 | − | − | − | − | 29.8 | 30.9 | 29.9 | 29.2 |
| | | 23 週 | − | − | − | − | 30.2 | ↑32.6 | 31.1 | 29.4 |
| | | 雌 1 週 | 20.4 | 20.0 | ↓18.8 | ⇓17.6 | − | − | − | − |
| | | 2 週 | 19.9 | 19.7 | ⇓18.3 | ⇓18.3 | − | − | − | − |
| | | 3 週 | 19.6 | 19.7 | 18.9 | 18.7 | − | − | − | − |
| | | 4 週 | 20.2 | 19.8 | 19.2 | 19.1 | 13.1 | 13.1 | 13.0 | ↓12.0 |
| | | 5 週 | 21.3 | 21.2 | 20.8 | 20.2 | 19.6 | 18.5 | 19.2 | 18.6 |
| | | 8 週 | 20.9 | 21.0 | 20.1 | 20.1 | 22.8 | 21.9 | 22.6 | 21.6 |
| | 妊娠期間 | 雌 0-6 日 | 18.8 | 18.8 | ↓17.5 | ⇓15.8 | 23.7 | ↓21.6 | ⇓20.7 | ⇓19.5 |
| | | 6-15 日 | 31.0 | 30.8 | ↓28.2 | ⇓27.5 | 26.8 | ⇓24.5 | ⇓23.7 | ⇓22.4 |
| | | 15-20 日 | 18.2 | 18.1 | 17.7 | 16.5 | 26.9 | 26.0 | 25.7 | ⇓23.8 |
| | | 0-20 日 | 22.6 | 22.5 | 21.2 | ⇓19.9 | 25.9 | ↓24.0 | ⇓23.3 | ⇓21.9 |
| | 哺育期間 | 雌 0-7 日 | 41.8 | 39.2 | 40.4 | ↓38.2 | 39.0 | 38.9 | 36.9 | 36.5 |
| | | 7-14 日 | 67.9 | 61.1 | 61.9 | ↓56.8 | 61.5 | 58.0 | ↓56.2 | ⇓51.6 |
| | | 14-21 日 | 77.4 | 74.7 | 78.3 | ↓72.2 | 72.0 | 70.4 | 68.4 | ↓62.6 |
| | | 0-21 日 | 62.2 | 58.4 | 60.7 | ⇓55.4 | 57.5 | 55.9 | 53.1 | ⇓49.8 |

−はデータなしを示す、多重比較法 ↑↓： P<0.05、⇑⇓： P<0.01

生育期間の摂餌量について、P 世代の 1 週目は 6 週齢、F1 世代は出生後の週齢を表す（3 週齢で離乳）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


結果の概要[3]

| 世代 | | | 親：P 児：F1 | | | | 親：F1 児：F2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（ppm） | | | 0 | 100 | 280 | 800 | 0 | 100 | 280 | 800 |
| 動物数 | | 雄 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | | 雌 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| 親動物 | 検体摂取量(mg/kg/day) | | | | | | | | | |
| | 生育期間 | 雄 | — | 6.67 | 18.9 | 54.6 | — | 7.60 | 23.3[4)] | 65.0 |
| | | 雌 | — | 8.42 | 23.1 | 66.5 | — | 9.40 | 27.0 | 87.1 |
| | 妊娠期間 | 雌 | — | 5.18 | 14.2 | 39.7 | — | 5.67 | 15.1 | 45.7 |
| | 哺育期間 | 雌 | — | 16.8 | 47.9 | 131.3 | — | 16.7 | 43.4 | 119.3 |
| | 肉眼的病理検査 | | | | | | | | | |
| | 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| | 肝細胞肥大 | 雄 | 0/26 | 0/26 | ⇑21/26 | ⇑26/26 | 0/26 | 1/26 | ⇑25/26 | ⇑26/26 |
| | | 雌 | 0/26 | 0/26 | 0/26 | ⇑22/26 | 0/25 | 0/26 | 0/26 | ⇑20/25 |
| | 肝細胞空胞変性 | 雄 | 1/26 | 0/26 | 2/26 | 3/26 | 0/26 | 0/26 | 2/26 | ⇑12/26 |
| | | 雌 | 0/26 | 0/26 | 0/26 | 0/26 | 0/25 | 0/26 | 0/26 | 0/25 |
| | 腎臓鉱質沈着 | 雄 | 0/26 | — | — | 0/26 | 1/26 | — | 1/2 | ↑6/26 |
| | | 雌 | 0/26 | — | — | 2/26 | 11/25 | — | — | 11/25 |
| | 繁殖能力 | | | | | | | | | |
| | 交尾成立期間(日) | | 2.8 | 3.6 | 2.2 | 3.0 | 2.7 | ↑5.8 | 3.7 | 3.0 |
| | 交尾率(%) | 雄 | 100 | 100 | 96.2 | 100 | 92.0 | 92.3 | 88.0 | 100 |
| | | 雌 | 100 | 100 | 96.2 | 100 | 92.0 | 92.3 | 88.5 | 100 |
| | 受胎率(%) | 雄 | 100 | 88.5 | ↓76.9 | 80.8 | 76.0 | 84.6 | 68.0 | 84.0 |
| | | 雌 | 100 | 88.5 | ↓76.9 | 80.8 | 76.0 | 84.6 | 69.2 | 84.0 |
| | 妊娠率(%) | 雌 | 100 | 88.5 | ↓80.0 | 80.8 | 82.6 | 91.7 | 78.3 | 84.0 |
| | 妊娠期間(日) | | 22.2 | 22.2 | 22.3 | 22.1 | 22.0 | 22.4 | 22.0 | 22.1 |
| | 平均着床数 | | 16.4 | 16.0 | 17.1 | 16.8 | 16.5 | 16.3 | 16.1 | 16.3 |
| | 精子形成能検査 | | | | | | | | | |

空欄は変化なし、ーはデータなしを示す

病理組織所見は発生数/観察数を表す

Fisher の直接確立検定法 ↑↓： P<0.05、⇑： P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


結果の概要[4]

| 世代 | | | 親：P　児：F1 | | | | 親：F1　児：F2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（ppm） | | | 0 | 100 | 280 | 800 | 0 | 100 | 280 | 800 |
| 児動物 | 検査動物数（腹数） | | 24 | 23 | 20 | 21 | 19 | 21 | 18 | 21 |
| | 出産児数 | | 366 | 343 | 318 | 325 | 282 | 323 | 261 | 295 |
| | 出生時の生存児数 | | | | | | | | | |
| | | 雄 | 8.0 | 7.1 | 8.7 | 8.1 | 7.7 | 7.7 | 6.7 | 7.3 |
| | | 雌 | 7.2 | 7.4 | 7.0 | 7.2 | 7.2 | 7.4 | 7.8 | 6.3 |
| | 出生時の死亡児数 | | | | | | | | | |
| | | 雄 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| | | 雌 | 0.0 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.3 |
| | 外表異常 | | | | | | | | | |
| | 出生時性比 | 雄(%) | 52.5 | 47.8 | 55.3 | 52.6 | 52.1 | 51.0 | 46.0 | 53.2 |
| | 生存率(%) | | | | | | | | | |
| | | 0日 | 99.7 | 97.4 | 98.7 | 98.8 | 100 | ↓97.8# | 99.6 | ↓96.9# |
| | | 4日(調整前) | 98.4 | 98.5 | 98.1 | 95.6 | 99.6 | 98.1 | 98.5 | ⇓95.1# |
| | | 7日 | 99.5 | 100 | 99.4 | 98.8 | 100 | 100 | 99.3 | 98.8 |
| | | 14日 | 99.5 | 100 | 99.4 | 99.4 | 100 | 100 | 100 | 97.5 |
| | | 21日 | 100 | 99.4 | 100 | 99.4 | 100 | 99.4 | 100 | 99.4 |
| | 離乳率(%) | | 99.0 | 99.4 | 98.8 | 97.6 | 100 | 99.4 | 99.3 | 95.6 |
| | 同腹生存児体重(g) | | | | | | | | | |
| | 雄 | 出生時 | 6.6 | 6.8 | 6.6 | 6.4 | 6.7 | 6.6 | 6.3 | 6.1 |
| | | 4日(調整前) | 11.1 | 11.2 | 10.9 | 10.1 | 10.8 | 10.8 | 10.4 | 9.4 |
| | | 4日(調整後) | 11.0 | 11.3 | 10.8 | 10.2 | 10.7 | 10.8 | 10.4 | 9.4 |
| | | 7日 | 18.9 | 19.2 | 18.8 | 17.3 | 18.1 | 18.2 | 17.1 | ↓15.6 |
| | | 14日 | 38.7 | 38.2 | 38.7 | ↓34.8 | 37.5 | 37.2 | 35.6 | ↓31.6 |
| | | 21日 | 60.9 | 60.1 | 60.3 | ↓53.6 | 59.6 | 58.6 | 54.7 | ↓48.7 |
| | 雌 | 出生時 | 6.3 | 6.4 | 6.2 | 6.0 | 6.1 | 6.2 | 6.0 | 5.8 |
| | | 4日(調整前) | 10.4 | 10.6 | 10.1 | 9.5 | 10.0 | 10.2 | 9.9 | 8.9 |
| | | 4日(調整後) | 10.4 | 10.6 | 10.2 | 9.5 | 10.0 | 10.2 | 9.9 | 8.9 |
| | | 7日 | 18.1 | 18.2 | 17.5 | ↓16.3 | 16.7 | 17.0 | 16.4 | 14.6 |
| | | 14日 | 37.1 | 36.5 | 36.6 | ↓33.3 | 35.2 | 35.4 | 34.0 | ↓29.8 |
| | | 21日 | 57.8 | 56.9 | 56.9 | ↓51.3 | 55.1 | 55.3 | 51.6 | ↓45.5 |
| | 肉眼的病理検査 | | | | | | | | | |

空欄は変化なしを示す

↓： P<0.05、⇓： P<0.01（記号無し：多重比較法、#: Kruskal-Wallis 検定、Mann-Whitney U-test）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。


2)ラットを用いた繁殖毒性試験 （資料 No. 毒 A21）

試験機関:

〔GLP 対応〕

報告書作成年:1999 年

検体純度 ：

試験動物 ： Crl:CD®BR(IGS)ラット(投与開始時 6 週齢)、1 群雌雄各 26 匹

投与期間 ： 1998 年 5 月 7 日～1999 年 2 月 2 日
P 世代; 投与開始から F1 児離乳までの約 17 週間
F1 世代; 離乳時から F2 児離乳までの約 17 週間
F2 世代; 離乳時まで

投与方法 ： 検体を 100、280、800 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。なお対照群には検体を混合しない基礎飼料を摂取させた。
検体混合飼料は分析し、2 週間の室温安定性および含有量を確認した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目 ：

方法および概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および生死; 全動物の全検査期間にわたり、毎日観察した。

交配および妊娠の確認; 交配は雄と雌を 1 対 1 で同居させ、翌日膣内精子または膣栓の有無により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産で行なった。