

VIII. 毒 性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供 試 動物	1群当り 供試数	投 与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	0, 5000	♂♀: >5000	(財)残留農薬 研究所 (1990)	59
2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経口	0, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450	♂:7161 ♀:7943		60
3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	0, 2000	♂♀: >2000		61
4 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	5940 mg/m <sup>3</sup>	♂♀: >5940 mg/m <sup>3</sup>	(財)残留農薬 研究所 (1993)	62
6 GLP	皮膚一次 刺激性 72時間観察	ウサギ	♀各6	塗布 (閉塞)	0.5 g	陰性	(財)残留農薬 研究所 (1990)	64
5 GLP	眼一次 刺激性 7日間観察	ウサギ	非洗眼群: ♀6 洗眼群: (投与後 2-3分、 24時間) 各♀3	点眼	0.1 g	無刺激～ 極軽度の 刺激性		65
7 GLP	皮膚感作性 Maximiza- tion法 72時間観察	モルモット	♀25 (陽性対照 :♀10)	感作 惹起	5%皮内投与 25%ワセリン塗布 25%ワセリン塗布	陰性		67
-	急性 神経毒性	急性及び90日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験省略。						69
-	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等他の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められるため提出除外。						-

残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
8 GLP	90日間反復経口投与毒性 13週間	ラット	♂♀各12	飼料混入	0, 300, 1250, 5000, 20000 ppm ♂: 0, 18.2, 75.3, 301.6, 1257 ♀: 0, 19.8, 82.4, 334.6, 1368	♂♀: 1250 ppm ♂: 75.3 ♀: 82.4	(財)残留農薬研究所 (1993)	70
9 GLP	90日間反復経口投与毒性 13週間	マウス	♂♀各12	飼料混入	0, 300, 1000, 3000, 10000 ppm ♂: 0, 40.62, 131.7, 409.1, 1321 ♀: 0, 45.11, 143.8, 469.9, 1595	♂: 300 ppm ♀: 3000 ppm ♂: 40.62 ♀: 469.9	(財)残留農薬研究所 (1992)	79
10 GLP	90日間反復経口投与毒性 13週間	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 300, 1250, 5000, 20000/10000 ppm ♂: 0, 8.81, 36.8, 141, 330 ♀: 0, 9.75, 40.5, 165, 345	♂♀: 300 ppm ♂: 8.81 ♀: 9.75	(財)残留農薬研究所 (1995)	85
-	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないため提出除外。						-
-	反復経口投与神経毒性	急性及び90日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験省略。						94
-	28日間反復投与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要が無いと認められるため提出除外。						-

残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
11 GLP	1年間反復経口投与 毒性及び発癌性 24ヶ月	ラット	♂♀各50	飼料混入	0, 125, 1000 (♂)8000,(♀)5000 ppm ----- ♂: 0, 4.32, 34.3, 282 ♀: 0, 5.39, 43.8, 218.2	♂♀: 1000 ppm ----- ♂: 34.3 ♀: 43.8 発癌性なし	(財)残留農薬研究所 (1994)	96
12 GLP	発癌性 18ヶ月	マウス	♂♀各90	飼料混入	0, 100, 750, (♂)2500,(♀)5000 ppm ----- ♂: 0, 10.0, 71.5, 247.5 ♀: 0, 9.39, 69.9, 469.9	♂: 2500 ♀: 750 (ppm) ----- ♂: 247.5 ♀: 69.9 発癌性なし	(財)残留農薬研究所 (1994)	122
13 GLP	慢性毒性 12ヶ月	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 50, 150, 750 3000 ppm ----- ♂: 0, 1.23, 3.58, 17.9, 74.7 ♀: 0, 1.21, 4.03, 19.3, 80.8	♂♀: 750 ppm ----- ♂: 17.9 ♀: 19.3	(財)残留農薬研究所 (1995)	143
14 GLP	繁殖毒性 2世代	ラット	♂♀各24	飼料混入	0, 125, 1000, 8000 ppm ----- F <sub>0</sub> ♂: 0, 9.59, 76.6, 601 ♀: 0, 10.9, 85.2, 663 F <sub>1</sub> ♂: 0, 11.3, 90.4, 724 ♀: 0, 12.4, 96.5, 783	親動物: 125 ppm ----- ♂: 9.59 ♀: 10.92 mg/kg/日 ----- F <sub>1</sub> 動物: 1000 ppm ----- ♂: 76.6 ♀: 85.2 mg/kg/日 ----- 繁殖: 8000 ppm でも影響 なし	(財)残留農薬研究所 (1994)	149

残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
15 GLP	催奇形性 10日間観察	ラット	妊娠♀25	経口	0, 50, 200, 1000	母体:200 胎仔:200 催奇形性なし	(財)残留農薬 研究所 (1994)	157
16 GLP	催奇形性 13日間観察	ウサギ	妊娠♀ 19~20	経口	0, 50, 150, 500	母体:150 胎仔:500 催奇形性なし		162
17 GLP	変異原性 (Ames)	①サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA98, TA1537 ②大腸菌; WP2 <i>uvrA</i>		添加	①サルモネラ菌; 0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000(µg/プレート) ②大腸菌; 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(財)残留農薬 研究所 (1990)	166
18 GLP	変異原性 (Rec)	枯草菌: H-17, Rec <sup>+</sup> M-45, Rec <sup>-</sup>		添加	100, 200, 500, 1000, 2000, 5000(µg/ディスク)	陰性		172
19 GLP	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター 肺由来細胞(CHL)		添加 <i>in vitro</i>	直接法: 156.3, 312.5, 625, 1250 代謝活性化法: 312.5, 624, 1250, 2500, 5000 (mg/ml)	陰性	(財)残留農薬 研究所 (1991)	175
19-1 GLP	変異原性 (小核)	Crl:CD-1 (ICR)BR系 マウス	♂♀ 各5	経口	460, 920, 1840 (mg/kg)	陰性	マイクロ バイロジカル アソシエーツ Inc. (1997)	177
20	生体の機能 に及ぼす影響 (中枢神経系、 呼吸・ 循環器系、 自律神経系、 消化器系、 骨格筋、 血液に対する 影響)	マウス Irwin法	♂♀ 各3	腹腔内	0, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	313	(財)残留農薬 研究所 (1993)	179
		ウサギ 一般定状	♂3	経口	0, 313, 1250, 5000	1250		179
		ウサギ 呼吸循環 器系	♂3	経口	0, 313, 1250, 5000	313		180
		ウサギ 血液・溶血・ 凝固	♂3	経口	0, 313, 1250, 5000	5000		180

残留農薬安全性評価委員会で評価済み。

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
21-1 GLP	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	米国 デュポン社 ハスケル研究所 (1994)	182
21-2 GLP	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 1000, 2500, 5000	♂: 3040 ♀: 2850		183
21-3 GLP	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂: 1000, 2000, 2500 ♀: 500, 1000, 2000	♂: 1510 ♀: 920		184
21-4-1 GLP	代謝物 変異原性 (Ames)	①サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA97, TA98 ②大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		添加	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 2500, 5000(μg/プレート)	陰性	(財)残留農薬 研究所 (1996)	185
21-4-2 GLP	代謝物 変異原性 (Ames)	大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		添加	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 2500, 5000(μg/プレート)	陰性		191
21-5 GLP	代謝物 変異原性 (Ames)	①サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA97, TA98 ②大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		添加	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 2500, 5000(μg/プレート)	陰性	米国 デュポン社 ハスケル研究所 (1994)	194
21-6 GLP	代謝物 変異原性 (Ames)	①サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA97, TA98 ②大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		添加	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 2500, 5000(μg/プレート)	陰性		200

3. 製剤を用いた試験成績

●ザークDA1キログ粒剤36

製剤 毒性 資料 No.	試験の種類 ・期間	供 試 動 物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 最大 無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
4-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 口	♂♀: 5000	♂♀: >5000	(株)ボツ リサーチセンター (1994)	206
4-2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経 口	♂♀: 5000	♂♀: >5000		207
4-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀: 2000	♂♀: >2000		208
4-4 GLP	眼一次 刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼群: ♀ 6 洗眼群: ♀ 3	点 眼	0.1 g	僅かな 刺激性 (洗眼効果 あり)		209
4-5 GLP	皮膚一次 刺激性 72時間観察	ウサギ	♀10	塗 布 (閉 塞)	0.5 g	陰性		211
4-6 GLP	皮膚感作性 (Buehler 法) 30日間	モルモット	♀20	感 作 惹 起	50%脱イオン水 懸濁液塗布 20%脱イオン水 懸濁液塗布	陰性		213

1. 原体

(1) 急性毒性

①急性経口毒性

DPX-A8947 (アジムスルフロン) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料1)

試験機関：(財)残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

試験動物：Fischer系ラット (6週齢) 1群雌雄各10匹

試験開始時の平均体重—雄：102 g(95~110 g), 雌：85 g(80~92 g)

試験期間：14日間観察

方法：検体を1%CMC(カルボキシメチルセルロース)水溶液に懸濁し、投与前日の夕方より投与後3~4時間目まで絶食させた動物に、1回強制経口投与した。投与容量は20 mL/kgとした。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間(投与日は1日3回、以後最低1日1回)観察した。体重は投与前、投与後7及び14日目に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日目 (1例のみ)
症状発現及び 消失時期	1~2日

5000 mg/kg 群の雄では検体投与による毒性徴候は観察されなかった。しかし同用量群の雌では一般状態の悪化と考えられる自発運動量の減少、立毛、呼吸数の減少、鼻周囲被毛の汚れ、外陰部周囲被毛湿潤が観察され、死亡例も1例発生した。死亡例の剖検では、腺胃部に黒色斑が認められた。生存例の剖検では異常は認められなかった。

①急性経口毒性

DPX-A8947 (アジムスルフロン) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料2)

試験機関: (財)残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: %

試験動物: ICR(Crj:CD-1)系マウス(7週齢) 1群雌雄各10匹

試験開始時の平均体重—雄:34.0 g(29.4~38.7 g)

—雌:26.0 g(22.5~29.6 g)

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を1% CMC (カルボキシメチルセルロース) 水溶液に懸濁し、投与の2~3時間前より絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与容量は20 mL/kgとした。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間(投与日は1日3回, 以後最低1日1回)観察した。体重は投与前、投与後7及び14日目に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450
LD <sub>50</sub> (mg/kg) [95%信頼限界]	雄: 7161 [5723~8961] 雌: 7943 [6256~10085]
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1~2 日
症状発現及び 消失時期	投与後 3 時間~2 日
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2276

2276 mg/kg 以上の群の雌雄で自発運動減少、眼裂低下、呼吸数減少が、また雌にのみ流涙が多数例に認められた。また、これらの群の雌雄では、立毛、接触や音等の外部刺激に対する亢進と痙攣が少数例に見られた。投与後7日目までは、投与前に比べ体重減少を示した個体が認められた。しかし、これらの体重減少量は軽度であり投与後14日目には全て回復した。死亡例の剖検では、高用量群で腺胃部に黒色斑が認められた。観察期間終了後に行った生存例の剖検では検体投与に関連すると思われる異常は認められなかった。



②急性経皮毒性

DPX-A8947 (アジムスルフロン) のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料3)

試験機関: (財)残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: %

試験動物: SD系ラット (7週齢), 1群雌雄各10匹

試験開始時の平均体重—雄: 274 g (247~296 g), 雌: 194 g (179~213 g)

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を各ラットの背部剃毛部に24時間適用し、適用終了後検体を中性洗剤と微温湯で除去した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間 (投与日は1日3回, 以後1日1回) 観察した。体重は投与前、投与後7及び14日目に測定した。投与14日目に全生存動物を屠殺し、剖検した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	中毒症例なし
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

臨床症状は各用量群の雌雄いずれにおいても異常は認められなかった。

剖検でも検体投与に関連した変化は見られなかった。

### ③急性吸入毒性

DPX-A8947(アジムスフロンのラットにおける急性吸入毒性試験(資料4))

試験機関：(財)残留農薬研究所 [G L P 対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度： %

試験動物： Fischer(F344/DuCrj)系ラット(8週齢，雄：202～218 g，雌：123～139 g)、  
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方法： ダスト貯蔵部、分粒装置及び全身暴露型調整チャンバーから成るターンテーブル型ダストフィーダーを用いて、検体のダスト混合気を発生させ、4時間1回暴露した。  
チャンバー内の条件は以下の通りであった。

実際濃度(mg/m <sup>3</sup> )	5940
粒径分布(%)* (μm) ≤15	≥9.5
空気力学的質量中位径(μm)	5.3
呼吸可能な粒子(<15 μm) の割合(%)	≥95
チャンバー容積(L)	380
チャンバー内通気量(L/分)	100～103
暴露条件	ダスト 4時間 全身暴露

\*:重量測定法(測定方法)により3回測定した平均

試験項目： 暴露当日は、暴露中(暴露開始2時間後)、暴露終了直後(10分後)及び2時間後、その後の観察期間中は少なくとも1日1回臨床症状を観察した。体重測定を暴露開始直前、暴露後7日目及び14日目に行った。試験終了時に各群雌雄各5匹を肉眼的病理検査に供し、病理組織学的検査を行なった。

結 果：

LC <sub>50</sub> (mg/L)	死亡開始時間 及び終了時間	症状の発現と消失時間	死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/L)
雌雄 >5.94	死亡例なし	中毒症例なし	雌雄 5.94

暴露中の症状観察は検体ダストによる視界不良のためできなかったが、暴露後の観察では、雌の1例で鼻吻部周囲に淡褐色付着物が暴露後1日目に観察されたのみで、他に特記すべき毒性徴候は試験期間を通じて認められなかった。また、体重増加量は、全動物で同等であり、7日目、14日目に増加が認められた。検体投与群のラットでは検体の暴露に関連した肉眼的もしくは病理組織学的変化のいずれも観察されなかった。

(2)皮膚及び眼に対する刺激性

①皮膚刺激性

DPX-A8947 (アジムスルフロン) のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料6)

試験機関：(財)残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ， 1群雌 6匹 (体重：2418~2914 g)

試験期間： 72時間観察

方法： 試験開始前日に動物の背部を刈毛し、1インチ平方の区画を2カ所設けた。  
1カ所には検体 0.5 g を 0.5 mL の蒸留水に湿らせて投与し、残り1カ所には蒸留水のみを投与し対照区画とした。投与部位をガーゼパッチで覆いポリエチレンシート及びテープで止めた。更に動物の胴体をポリエチレンシート及びテープで巻いた。塗布時間は4時間とし、暴露後検体を水で洗い流して取り除いた。

試験項目： 検体処理後約 1, 24, 48 及び 72 時間日に塗布部分の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無等を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の評点(Draize 法, 1959) は、以下の表の通りである。

変 化	塗布開始後時間			
	1 時間目	24 時間目	48 時間目	72 時間目
紅 斑	0	0	0	0
浮 腫	0	0	0	0
合 計	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値

試験期間を通じ、いずれの試験動物でも検体による皮膚刺激性はみられなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないもの(陰性)と判断された。

②眼刺激性

DPX-A8947 (アジムスルフロン) のウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料5)

試験機関：(財)残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ、

A群雌6匹、B群・C群雌3匹 (体重：2269~2669 g)

試験期間： 7日間観察

方法： 検体0.1gを左眼の下眼瞼の粘膜面に投与した。A群では検体投与後洗眼せず、B群では投与2~3分後に微温湯で洗眼し、C群では投与24時間後に洗眼した。右眼は処理せず陰性対照とした。

観察項目： 投与後1, 3時間目及び1, 2, 3, 4, 7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の評点(Draize法による)は以下の表の通りである。

群	最高 評点	項目	投与後時間						
			1時間目	3時間目	1日目	2日目	3日目	4日目	7日目
A (投与後非洗眼)	80	角膜	0	0	0	0	0	0	0
	10	虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	20	結膜	4.7	2.7	0	0	0	0	0
	110	合計	4.7	2.7	0	0	0	0	0
B (投与2~3 分後に洗眼)	80	角膜	0	0	0	0	0	0	0
	10	虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	20	結膜	0.7	0.7	0	0	0	0	0
	110	合計	0.7	0.7	0	0	0	0	0
C (投与24時間後 に洗眼)	80	角膜	0	0	0	0	0	0	0
	10	虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	20	結膜	3.3	2.7	0	0	0	0	0
	110	合計	3.3	2.7	0	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は各群の全例に認められなかった。結膜の刺激性では投与1時間目に多少の血管が明らかに充血する程度の発赤がA群の5例、B群の1例及びC群の全例に認められ、び漫性の深紅色を呈する発赤がA群の1例に認められた。また、ごく僅かな腫脹がA群の3例及びC群の2例に認められ、正常より僅かに多い分泌物がA群の2例に、眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿润する分泌物がA群の1例に認められた。

以上の結果より、本検体はウサギの眼粘膜に無刺激性あるいは極めて軽度の刺激性を示した。洗眼効果の有無は明確に認められなかった。

(3)皮膚感作性

DPX-A8947 (アジムスルフロン) のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 7)

試験機関: (財)残留農薬研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: %

試験動物: ハートレイ系モルモット A群・B群:雌 25匹, C群・D群:雌 10匹

試験期間: 72時間観察

方法: [Maximization法]

予備試験:

感作皮内投与; 肩甲骨上を剃毛し、A及びC群では以下の検体及び陽性対照物質 (DNCB) の3液を左右2ヶ所に各0.1 mL皮内投与し、B及びD群では検体及び陽性対照物質を用いず同様の処置をした。

[1]滅菌生理的食塩水とアジュバントの乳化物 0.1mL

[2]5%検体または0.1%DNCBの流動パラフィン懸濁液 0.1mL

[3]5%検体または0.1%DNCBのアジュバント懸濁液と滅菌生理的食塩水の乳化物 0.1 mL

感作経皮貼付; 感作皮内投与後6日目に同部位を剪毛し、白色ワセリンと混合した10%ラウリル硫酸ナトリウムを開放塗布した。その翌日にA群では検体と白色ワセリンの25%の混合液を、C群ではDNCBと白色ワセリンの1%混合液を48時間閉鎖貼付した。B群及びD群には白色ワセリンのみの処置を行った。

惹起経皮貼付; 感作経皮貼付後13日目に左右腹側部を剃毛した。翌日左腹側部にA及びB群では検体と白色ワセリンの25%混合液を、C及びD群ではDNCBと白色ワセリンの0.5%混合液を24時間閉鎖貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験項目：適用 24, 48 及び 72 時間後に適用部位の観察を行った。全ての動物について、感作皮内投与時及び惹起観察終了時に体重を測定した。適用 24, 48 及び 72 時間後に、適用部位の観察を行った。

- 0: 肉眼的に変化なし
- 1: 散在性軽度の紅斑
- 2: 中等度及び慢性の紅斑
- 3: 強度の紅斑及び浮腫

$$\text{感作率} = (\text{感作陽性動物数} / \text{使用動物数}) \times 100$$

結果：

(試験群)

皮膚反応	A (検体投与群)			B (陰性対照群)		
	24 時間	48 時間	72 時間	24 時間	48 時間	72 時間
0	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25
1	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25
2	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25
3	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25

皮膚感作率 0%

(陽性対照群)

皮膚反応	C (DNFB 投与群)			D (陰性対照群)		
	24 時間	48 時間	72 時間	24 時間	48 時間	72 時間
0	0/10	0/10	0/10	10/10	10/10	10/10
1	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2	3/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
3	7/10	9/10	9/10	0/10	0/10	0/10

皮膚感作率 100%

以上の結果から、陽性反応を示した個体は 1 例もなく、本検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。



#### (4) 急性神経毒性

##### 〈 試験未実施 〉

急性及び 90 日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。下記に、急性及び 90 日間反復傾向毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

##### 1. 急性経口毒性試験

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見なし。

##### 2. ラットの 90 日反復経口毒性試験

ラットの 90 日反復経口毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。概要は以下の通り。

###### 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動に関する記載は報告書中がない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)から判断すると、これらの項目について何らかの所見があればその旨が記載されたことから、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったものと考えられる。

###### 病理組織学的検査項目

脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属品に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

###### その他の検査項目

脳重量、及び眼科学的検査において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬アジムスルフロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の結果から、アジムスルフロンの急性神経毒性試験は省略可能と判断した。

(5) 90日間反復経口投与毒性

①ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（資料8）

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度： %

試験動物： Fischer系(F344/DuCrj)ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時約5週齢  
体重：雄102g、雌85g

試験期間： 13週間  $\left\{ \begin{array}{l} \text{雄：1991年2月27日～1991年5月29日} \\ \text{雌：1991年3月6日～1991年6月6日} \end{array} \right.$

投与方法： 所定量の検体を基礎飼料に0, 300, 1250, 5000, 20000ppmの濃度で混入し、  
13週間にわたり摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前及び投与期間中に各1回調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び； 全動物について、投与期間中 1 日に最低 1 回、一般状態を観察した。

死亡率 又、1 週間に最低 1 回、詳細な臨床観察を行った。

20000 ppm 群の雄 1 例及び雌 3 例に外陰部の汚れが認められた。

この所見は検体投与に関連した変化と考えられた。それ以外には雌雄とも毒性的に意味のある変化は認められず、死亡例もなかった。

体重変化； 全動物について投与期間中毎週 1 回体重を測定した。

20000 ppm 群の雌では平均体重及び体重増加量に投与期間中、統計学的に有意な減少が認められた。

5000 ppm 以下の群では、雌の 1250 ppm 群の 6 及び 7 週時に有意差がみられた以外には投与期間中雌雄とも対照群に比べ明らかな差は認められなかった。以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

(体重)

雌/週	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1250 ppm					↓96	↓95						
20000 ppm	↓96	↓94	↓93	↓93	↓92	↓93	↓91	↓92	↓93	↓92	↓91	↓91

(累積体重増加量)

雌/週	0-1	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	0-8	0-9	0-10	0-11	0-12	0-13
1250 ppm					↓92	↓91						
20000 ppm	↓80	↓92	↓85	↓85	↓85	↓86	↓84	↓86	↓87	↓86	↓83	↓85

Dunnett または Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

摂餌量及び； 投与期間中毎週 1 回、全てのケージについて摂餌量を測定した。

食餌効率 各用量群雌雄の平均摂餌量は、ケージごとの 1 日 1 匹当たりの摂餌量の平均値として算出した。

各検体投与群の摂餌量は投与期間中、雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

20000 ppm 群では、投与期間中の平均食餌効率は対照群と比べ、雄で 7%、雌で 10%低下したが有意な差ではなかった。

5000 ppm 以下の群では、各検体投与群の食餌効率は、雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

用量群 (ppm)		300	1250	5000	20000
検体摂取量	雄	18.2	75.3	301.6	1257
(mg/kg/日)	雌	19.8	82.4	334.6	1368

血液学的検査； 13 週間投与終了後に、各用量群の生存動物全例を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、ディファレンシャルカウント、網状赤血球数、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)。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄	雌
用量群 (ppm)	20000	20000
検査時期 (週)	13	13
赤血球数	↑ 92	
MCV	↑ 107	↑ 105
MCH	↑ 107	↑ 104
網状赤血球数	↑ 163	
白血球数	↑ 139	
ディファレンシャルカウント リンパ球	↑ 145	↑ 127

Dunnett または Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

20000 ppm 群では、雄において赤血球数の有意な減少、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、網状赤血球数(Retics)、白血球数(WBC)、及びディファレンシャルカウントのリンパ球の増加が認められた。雌においては、MCV、MCH 及びディファレンシャルカウントのリンパ球の有意な増加が認められた。

5000 ppm 以下の群では、雌雄ともに検体投与に関連づけられる変化はみられなかった。20000 ppm 群で認められた変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。WBC の増加及びディファレンシャルカウントのリンパ球の増加は、膀胱にみられた組織学的病変と関連があるように推察されたが、その関連性は明らかではない。

血液生化学的； 13 週間投与終了後に、各用量群の生存動物全例について血液生化学的検査を行った。前項（血液学的検査）の採取血液の血漿を試料として用い、以下の項目を測定した。

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸 オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素 (BUN)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、血糖、総コレステロール (T. Chol)、総ビリルビン (T. Bill)、カルシウム、無機リン (P)、ナトリウム、カリウム、塩素 (Cl)。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄				雌
	300	1250	5000	20000	20000
ALP				↓ 89	
GOT				↓ 80	↓ 93
GPT		↓ 79	↓ 84	↓ 84	
BUN	↓ 91			↓ 92	
P				↑ 109	
Cl				↓ 97	

Dunnett または Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ :  $p < 0.05$  ↑ ↓ :  $p < 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

20000 ppm 群の雌雄において GOT 値が、更に、雄では ALP、GPT 及び Cl 値が有意に減少し、P 値が増加した。又、5000 及び 1250 ppm 群の雄においても GPT 値が有意に減少した。しかし、GOT、GPT、ALP 値の減少は一般に臨床的な意義がない変化と考えられており、従って、これらの酵素活性値の低下については検体の有害作用を示すものではないと判断された。Cl 値と P 値に関しては機序は不明だが、毒性学的に何等かの意味のある変化と解釈された。20000 及び 300ppm 群の雄において認められた尿素窒素 (BUN) 値の有意な減少に関しては、検体投与とは無関係な偶発所見と判断した。

尿 検 査 ; 投与開始後 13 週時に、各用量群の生存動物全例について以下の項目の尿検査を行った。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン及び尿沈渣。

以下の表に統計学的有意に認められた項目及びそれらに関連すると考えられた項目を示す。

性 別	雄					雌					
	0	300	1250	5000	20000	0	300	1250	5000	20000	
用量群 (ppm)	0	300	1250	5000	20000	0	300	1250	5000	20000	
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
尿比重	1.063	1.062	1.069	1.076*	1.078**	1.061	1.050	1.062	1.062	1.070	
pH	6.0				4**				1	2**	
	6.5		2		3**			1	2	3**	
	7.0	1	2	1	3	3**	2	2	2	3**	
	7.5	7	4	5	7	2**	7	4	4	3	4**
	8.0	4	4	6	2		3	6	4	4	
	8.5								1		
尿蛋白	-				12**		2	3	8	9**	
	+	11	8	12	10	10	10	8	3	3**	
	++	1	4		2	2		1	1		
外 観	黄色	12	12	12	12	12	12	12	12	9	
	赤色									3	
	混濁					7**			4*	7**	
潜 血	-	12	12	11	12	11	11	12	12	7	
	+			1			1			3	
	++					1				1	
	+++									1	
赤血球	-	12	12	11	12	12	11	12	12	6*	
	+			1			1			3*	
	++									3*	
白血球	-	12	12	11	12	12	11	12	12	6*	
	+			1			1			3*	
	++									3*	
針状結晶	0	0	0	0	12**	0	0	0	0	12**	

Mann-Whitney の U 検定

Dunnett 又は Scheffé の多重比較法 (尿比重)

Fisher の直接確率法 (混濁尿, 針状結晶)

表中の値は動物数

\* :p<0.05, \*\* :p<0.01

20000 ppm 群の雌雄に尿の混濁あるいは赤色化が認められ、雌では潜血がしばしば観察された。また、同群の雌雄では尿 pH 及び尿蛋白質が有意に低下し、雄では尿比重の増加が認められた。更に、顕微鏡下での尿沈渣の観察では、雌雄全例に針状結晶が、加えて、雌では赤血球及び白血球も認められた。これらの変化は検体投与に起因して生じたものと考えられた。原因としては、酸性尿中で結晶化した被験物質が膀胱粘膜を刺激し、出血や上皮過形性を招来したことが示唆される。

その他の群では、5000 ppm 群において、雄では尿比重の増加が、雌では混濁尿及び尿蛋白質の減少が認められた。尿蛋白質の減少は、本試験では用量相関性も認められたことから検体投与に関連した変化と推察されたが、中毒症状ではないと考えられた。

**眼科学的検査；** 馴化期間中に供試動物全例について眼検査を実施した。また、投与開始後 13 週時に対照群及び最高用量群の動物全例について眼検査を行った。検査項目は以下の通り。

眼球、眼瞼、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底。  
雌雄とも検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

**臓器重量；** 13 週間投与終了後の計画殺動物全例について、剖検後、次の臓器を秤量し、また相対重量（比体重量）を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、膵臓、心臓、腎臓、脾臓、肝臓、精巣、卵巣、副腎。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄	雌		
用量群 (ppm)	20000	5000	20000	
体重 (g)	304	186	170	
脾	絶対重量	↑ 205	↑ 121	↑ 213
	相対重量	↑ 218	↑ 122	↑ 233
脾	絶対重量	↑ 117		
	相対重量	↑ 122		↑ 114
脳	絶対重量			
	相対重量	↑ 105		↑ 112
下垂体	絶対重量			
	相対重量	↑ 112		
心	絶対重量			
	相対重量	↑ 107		↑ 110
肝	絶対重量			
	相対重量	↑ 107		↑ 110
腎	絶対重量			
	相対重量	↑ 108		↑ 108
精巣	絶対重量			
	相対重量	↑ 107		

Dunnett または Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ :  $p < 0.05$  ↑ ↓ :  $p < 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

20000 ppm 群では、雌雄ともに脾臓の絶対及び相対重量が有意に増加し、加えて、肝臓、脾臓、脳、心臓並びに腎臓の相対重量に有意な増加がみられた。更に、雄では脾臓の絶対重量が有意に増加し、下垂体及び精巣の相対重量も増加した。

5000 ppm 群では、雌において脾臓の絶対及び相対重量が有意に増加したが、雄では有意な変化は認められなかった。

1250 及び 300 ppm 群では、雌雄とも検体投与に関連づけられる有意な変動は認められなかった。

肝臓、脾臓、脾臓に関しては、用量設定試験においても同様の所見が認められたこと、また組織学的に対応所見が認められた（肝臓を除く）ことから、検体投与に起因するものと考えられた。これら以外の臓器重量に関する所見については、組織学的に対応所見が認められなかったことから、体重減少に伴う二次的な変化と推察された。



剖 検； 試験終了時の全生存動物について剖検を行った。  
以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。  
又、肝臓についても所見を示す。

性 別		雄	雌	
用量群 (ppm)		20000	5000	20000
臓 器	検査動物数	12	12	12
	所 見			
脾	暗 調 化	9**		
脾	肥 大	12**		12**
肝	暗 調 化		1	2

Fisher の直接確率計算法 \*:p<0.05, \*\*:p<0.01

20000 ppm 群の雌雄全例に脾臓の肥大が観察され、雄では 12 例中 9 例に脾臓の暗調化が認められた。これらの変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。20000 ppm 群の雄 2 例及び 5000 ppm 群の雌 1 例に肝臓の暗調化が認められた。

病理組織学的検査； 13 週間投与終了後の計画殺動物全例について病理組織学的検査を実施した。対象組織を以下に示す。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄					雌				
用量群 (ppm)		0	300	1250	5000	20000	0	300	1250	5000	20000
臓 器	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	所 見										
脾	腺房細胞肥大	0	0	0	0	12**	0	0	0	4*	12**
脾	髓外造血亢進	0	0	0	0	12**	0	1	1	0	6**
	鬱血	0	0	0	0	12**	0	1	1	0	0
骨 髓	造血亢進	0	0	0	0	5*	0	1	0	0	0
膀 胱	上皮過形成	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	8*

Fisher の直接確率計算法\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

病理組織学的検査では、20000 ppm 群の雌雄において、チモーゲン顆粒（酵素原顆粒）が充満した膵外分泌腺細胞（腺房細胞）の肥大、脾臓の髄外造血亢進及び膀胱の上皮過形成が認められた。加えて、同群の雄では、脾臓の鬱血及び骨髄の増血亢進がみられた。5000 ppm 群の雌においても膵外分泌腺細胞の肥大が観察された。これらの変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。脾臓及び骨髄における造血亢進は、同群の動物が示した貧血性の変化に対応する所見と考えられた。膀胱の上皮過形成に関しては、前述したように、尿中で析出した針状結晶物が粘膜を機械的に刺激した結果生じた変化と推察した。

以上の結果より本剤の Fischer 系 (F344/DuCrj) ラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における最小中毒量は、尿の混濁及び比重の増加、外陰部被毛の汚れ、脾臓の絶対及び相対重量の増加、又、膵外分泌腺細胞の肥大がそれぞれ有意に認められた 5000 ppm であると考えられ、一方、最大無作用量は雌雄とも 1250 ppm (雄 75.3 mg/kg/日、雌 82.4 mg/kg/日) であると判断される。

②マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（資料9）

試験機関：(財)残留農薬研究所 [G L P 対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度： %

試験動物：ICR系(Crj:CD-1)マウス（試験開始時 5週齢）

1群雌雄各12匹、体重：雄 25.5 g, 雌 22.4 g

試験期間：13週間  $\left[ \begin{array}{l} \text{雄：1991年2月12日～5月14日} \\ \text{雌：1991年2月19日～5月21日} \end{array} \right]$

投与方法：検体を0, 300, 1000, 3000及び10000 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間に渡り摂食させた。飼料の調製は試験開始前に1回、試験期間中に1回行った。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び；一般状態及び生死を毎日観察した。又、1週間に最低1回詳細な臨床観察を  
死亡率 実施した。尾屈曲、皮膚損傷、皮膚痂皮、脱毛の症状が散在的にみられたが発  
生頻度が低く、また、用量との相関性が明らかでない事から、検体投与の影響  
ではないと判断した。また、試験期間中いずれの用量群の雌雄においても死亡  
動物はなかった。

次表に臨床症状及び所見の認められた動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

用量群 (ppm)		0	300	1000	3000	10000
検査動物数		12	12	12	12	12
雄	皮膚 塊	1				
	創傷				3	
	痂皮				1	
	被毛の汚れ	1				
	屈曲尾					1
雌	脱毛	1			1	

体重変化；試験期間中、1週間に1回体重を測定した。

10000 ppm 群雄では体重増加量が、試験開始2週間目から試験終了時まで有意に減少したが、その他の群では体重変化は雌雄ともに対照群に比べ差はなかった。下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄/週	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	0-8	0-9	0-10	0-11	0-12	0-13
10000ppm	↓ 73	↓ 75	↓ 75	↓ 79	↓ 78	↓ 79	↓ 78	↓79	↓79	↓78	↓76	↓78

表中の数値は対照群に対する変動率

Dunnett または Scheffé 多重比較法 ↑ ↓ : p<0.05    ↑ ↓ : p<0.01

摂餌量及び；群当りの動物の摂餌量を1週間に1回測定し、食餌効率も算出した。

食餌効率 摂餌量に対照群との差はなかった。食餌効率は、雄の10000 ppm群において、対照群に比べて低かったが、いずれの群においても有意差はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を以下の表に示す。

用量群 (ppm)		300	1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	40.62	131.7	409.1	1321
	雌	45.11	143.8	469.9	1595

血液学的検査；13週間投与終了時に全動物について後大静脈から血液を採取し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数を測定した。

10000 ppm 群の雌において平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) が有意に増加していたが、貧血性の変化がみられないことから、これらの変化に毒性学的意義はないものと判断された。その他の群においては検体投与による影響はみられなかった。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雌			
	300	1000	3000	10000
用量群 (ppm)				
平均赤血球容積 (MCV)				↑ 104
平均赤血球血色素量 (MCH)				↑ 103

↑ ↓ :  $p < 0.05$  Dunnett 検定又は Scheffé の多重比較法

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

血液生化学的 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、総蛋白、血糖、尿素窒素、総コレステロール、カルシウムの測定を行った。

いずれの用量群の雌雄においても、検体投与による影響は認められなかった。

尿 検 査 ; 投与開始後 13 週時に全動物から尿を採取し、比重 pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲンの半定量試験を行った。1000 及び 300 ppm 群の雄において pH の有意な上昇が、10000 ppm 群の雌において蛋白の減少が認められたが、いずれの用量群の雌雄とも検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前の全動物について、また、投与 13 週時の対照群及び最高用量投与群の全動物について、眼検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓 器 重 量 ; 13 週間投与終了後の動物全例について、以下の臓器の重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、下垂体、心臓、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣・卵巣

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

性 別		雄		雌
用量群 (ppm)		3000	10000	10000
体 重 (g)		42.2	39.3	33.4
肝	絶対重量	↑ 113	↑ 119	—
	相対重量	↑ 115.5	↑ 130	—
脾	絶対重量	—	—	↑ 126
	相対重量	—	—	↑ 131
精 巢	絶対重量	—	—	—
	相対重量	—	↑ 119	—

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 Dunnett 検定又は Scheffé の多重比較法  
表中の数字は対照群に対する変動率(%)

3000 及び 10000 ppm 群の雄において肝臓の絶対及び相対重量が、10000 ppm 群の雄においては精巣相対重量が、10000 ppm 群の雌においては脾臓の絶対及び相対重量が有意に増加していた。これらの変化はいずれも組織学的変化を伴っていた。

剖 検 ; 13 週間投与終了後の全動物について剖検を行った。以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄	
用量群 (ppm)		3000	10000
肝	暗調化	5*	10**
	腫大を伴った	—	4*
	暗調化		

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 Fisher の直接確率法

(検査動物数は各 12 匹) 表中の数値は所見の認められた動物

10000 ppm 群の雄において肝臓の暗調化が 10 例、腫大を伴った暗調化がそのうち 4 例認められた。3000 及び 1000 ppm 群雄において、肝臓の暗調化がそれぞれ 5 例及び 3 例認められた。雌では検体投与に関連する異常は認められなかった。

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

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

10000 ppm 群では、雄の全例及び雌の 6 例において、小葉中心性の肝細胞腫大が認められた。また、殆どの雌雄動物において膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒が減少し、更に腺房細胞の腫大を伴っているものもあった。雄の 7 例には精細管の巨細胞形成が認められた。膀胱粘膜上皮の硝子滴沈着が雄の 4 例と雌の 3 例に観察された。これらの変化のうち、雌の 3 例で認められた膀胱粘膜上皮の硝子滴沈着を除き、それらの発生頻度は有意に増加した。

3000 ppm 群では、雄の 10 例に小葉中心性の肝細胞腫大が認められ、その発生頻度は有意に増加した。雄の 3 例では膵臓の腺房細胞の腫大を伴ったチモーゲン顆粒の低下が観察された。

1000 ppm 群では、雄の 7 例に小葉中心性の肝細胞腫大が観察され、その発生頻度は有意に増加した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
用量群 (ppm)	0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
小葉中心性の肝細胞肥大	0	0	↑ 7	↑ 10	↑ 12	0	0	0	0	↑ 6
膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒減少	0	0	0	3	↑ 12	0	0	0	0	↑ 1
膵臓腺房細胞の肥大	0	0	0	3	↑ 11	0	0	0	0	↑ 9
膀胱粘膜上皮の硝子滴沈着	0	0	0	0	↑ 4	0	0	0	0	3
精細管内の巨細胞形成	1	0	0	1	↑ 7	-	-	-	-	-

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果より、本剤の ICR 系マウスに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における最小中毒量は、雄においては小葉中心性の肝細胞肥大が認められたことから 1000 ppm、雌においては膵臓の絶対・相対重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大、膵臓腺房細胞への影響が認められたことから 10000 ppm であると考えられる。また、最大無作用量は、それぞれ雄が 300 ppm (40.62 mg/kg/日)、雌が 3000 ppm (469.9 mg/kg/日) であると判断される。



③イヌを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（資料10）

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度： %

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時6ヶ月齢、  
体重；雄 8.9 kg, 雌 7.9 kg

試験期間：13週間 雄：1991年2月27日～5月28日

雌：1991年3月7日～6月5日

投与方法：所定量の検体を基礎飼料に0, 300, 1250, 5000, 20000/10000 ppmの濃度で混入し、13週間に渡り摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始時に1回、投与期間中3ないし4週に1回の頻度で調製した。（最高用量の検体濃度は試験開始時に20000 ppmに設定したが、同群の雌1匹が投与4週時に検体投与に起因すると考えられる中毒症状を発現し、切迫屠殺されたため、それ以降の飼料混入濃度を10000 ppmに減じ投与した。尚、20000 ppmでの実際の投与期間は雄で36日間、雌で28日間であった。）

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び； 全動物について、投与期間中 1 H に最低 1 回、一般状態及び生死を観察した。

死亡率 又、1 週間に最低 1 回、詳細な臨床観察を実施した。

投与期間中の各用量群に観察された臨床症状の発生頻度には対照群に比べ統計学的有意差はなかったが、高用量群において検体投与に関連づけられる種々の変化が認められた。

20000/10000 ppm 群では、投与 4 週時に雌 1 匹、投与 6 週時に雄 1 匹、投与 7 週時に雄 1 匹が切迫屠殺され、これらの個体では摂餌量の低下、自発運動の低下、呼吸緩徐、衰弱による横臥姿勢、削瘦、口腔粘膜の蒼白化及び外陰部の汚れ等が認められた。

5000, 1250 及び 300 ppm 群では、雌雄とも検体投与に関連づけられる異常は試験期間中特に認められなかった。

死亡に関しては投与 4~7 週時に、20000/10000 ppm 群では雄 2 匹、雌 1 匹が切迫屠殺された。それ以外に死亡は認められなかった。死亡率を次表に示す。

用量群 (ppm)		0	300	1250	5000	20000/10000
死亡率 (%)	雄	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4
	雌	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4

体重変化； 全動物について投与開始前及び投与期間中毎週 1 回体重を測定した。また、途中切迫殺及び最終企兩殺時も各動物について剖検前に最終体重を測定した。

20000/10000 ppm 群では、雌雄とも全投与期間を通じ平均体重及び累積平均体重増加量が対照群に比べ低く、試験終了時の平均体重は対照群に比べ雄では 22%、雌では 24%低かった。又、途中切迫殺動物の最終体重は、その時点での対照群の平均値に比べ約 25~30%低かった。

5000, 1250 及び 300 ppm 群では、雌雄とも投与期間中の体重変化には特に異常は認められなかった。

次表に統計的有意差の認められた期間の累積体重増加量の変化を示す。

性別	雄					雌	
	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-2	0-12
0 ppm 群	0.7	0.9	1.1	1.3	1.5	0.4	1.9
20000/10000 ppm 群	-0.2**	-0.2**	-0.2*	-0.2*	0.3*	-0.4**	-0.4**

表中の値は累積体重増加量(kg)

Dunnett 検定又は Scheffé の多重比較法 \* :p<0.05, \*\*:p<0.01

摂 餌 量 ; 投与期間中毎日、全動物について摂餌量を測定した。

20000/10000 ppm 群では、平均摂餌量が雄では投与 2~4 週時に、雌では投与 2~7 週時に対照群に比べ有意に減少した。但し、同変化はその後徐々に回復する傾向にあった。途中切迫殺動物では、切迫された週の摂餌量は著しく減少し、当該週の対照群に比べ雄 2 例では約 70~80%、雌 1 例では 44%低い値を示した。5000 ppm 群では、雌雄とも雄 1 匹を除き投与期間中の摂餌量には特に異常は認められなかった。

統計的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与期間 (週)		2	3	4	5	6	7
20000/10000 ppm 群	雄	↓55	↓59	↓68			
	雌	↓52	↓38	↓29	↓68	↓72	↓59

Mann-Whitney の U 検定 ↑ ↓ :p<0.05

表中の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次表に示す。

用量群 (ppm)		300	1250	5000	20000/10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.81	36.8	141	330
	雌	9.75	40.5	165	345

血液学的検査；投与開始前、投与後 7 及び 13 週時に各生存動物全例を対象として、機側皮静脈より採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、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)、白血球数 (WBC)、ディファレンシャルカウント、網赤血球数：相対数 (Retics R)、網赤血球数：絶対数\* (Retics A)、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)、フィブリノーゲン濃度 (FIB)

\*:成熟時間を考慮した網赤血球産生指数により補正した値

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

尚、最高用量群の投与 13 週時に得られた雄のデータに関しては、検査対象動物数が 2 例のため群間の統計学的解析から除外した。

性別	雄	雌	
用量群 (ppm)	20000/10000	5000	
投与期間 (週)	7	13	13
血小板数		↓ 41	
A P T T	↑ 116		
W B C			↓ 57

Dunnett 検定又は Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ :p<0.05, ↑ ↓ :p<0.01

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

一方、各用量群の検査成績について個別別にデータ解析を実施した結果、種々の検査項目に検体投与に関連づけられる変化が認められた。以下にその要約を示す。

赤血球関連項目として雌雄に Ht, Hb, RBC の減少、MCV, MCH, Retics R の増加が認められた。白血球関連項目としては、雌雄に WBC の減少/増加、雌雄にリンパ球の減少、雌雄に単球、赤芽球の増加、雌雄に好中球の増加/減少が認められた。血小板数及び血液凝固因子に関して、雌雄に血小板数の減少、APTT, FIB の増加が認められた。これらの変化は、20000/10000 ppm 群で最も顕著であり、5000 ppm 群では数例で、1250 ppm では雄 1 例で認められた。

血液生化学的；投与開始前、投与開始後 7 週時及び 13 週時に各群の生存動物全例を

検査 対象に血液生化学的検査を行った。前項 (血液検査) の採取血液の血漿を試料として用い、以下の項目を測定した。

アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)、クレアチニン (Creatinine)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖、総コレステロール (T. Chol)、トリグリライド (TG)、総ビリルビン (T. Bil)、カリシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

投与7週時の最高用量群において雌のグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) の平均値が対照群に比べ有意に増加した (対照群に対し 136%、Dunnett 又は Scheffé の多重比較法、 $p < 0.05$ )。その他の検査項目では雌雄とも各群の平均値において統計学的有意差は認められなかった。一方、各用量群の検査成績について個体別にデータ解析を実施した結果、種々の検査項目に検体投与に関連づけられる変化が認められた。以下にその要約を示す。20000/10000 ppm 群において、ALP (雄)、GOT (雌雄)、GPT (雄)、BUN (雌雄)、Glob (雌雄)、T. Chol (雌雄)、TG (雌雄)、T. Bil (雌雄) の増加が認められ、同群雌雄に CPK、クレアチニン、Alb、A/G 比、Ca、P の減少が認められた。また 5000 ppm 群雌において、Glob の増加、CPK、Alb、A/G 比の減少が認められた。

尿 検 査：投与開始前及び投与開始後 13 週時に各群の生存動物全例を対象に以下に示す項目について尿検査を行った。

外観、尿量、比重、糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿沈渣

いずれの検査項目についても群間に統計学的有意差は認められなかった。個体別では以下に示す変化に関して検体投与との関連性が疑われた。

20000/10000 ppm 群では、褐色尿、尿量の減少、ビリルビン尿症、pH 値の低下及び尿比重の増加が認められた。

5000 ppm 群では、ビリルビン尿症が雄 1 例のみに観察された。

眼 検 査：投与開始前及び投与開始後 13 週時に各群の生存動物全例を対象に以下の項目について眼検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

雌雄ともいずれの用量群においても検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

臓器重量；試験途中での切迫屠殺動物及び13週間投与終了後の生存動物全例について、剖検後次の臓器を秤量し、また相対重量を算出した。

脳、甲状腺・上皮小体、心臓、膵臓、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、肝臓、脾臓、副腎、前立腺

統計学的有意差は5000 ppm 群の雄の脾重量においてのみ観察された。しかしながら、以下に示す各用量群の臓器重量変動は、その平均値において対照群に比べ15%以上の増減を示し、検体投与との関連性が疑われた。次に結果を要約した。

性別		雄		雌	
用量群 (ppm)		5000	20000/10000	5000	20000/10000
体重 (kg)		8.7	10.6	7.4	9.2
膵臓	絶対重量		116		124
	相対重量	120	160	117	774
脾臓	絶対重量	↑ 436	569		508
	相対重量	↑ 486	667		774
脳	相対重量		116		133
下垂体	〃	122	124		135
甲状腺	〃		169	132	126
心臓	〃		119		123
肝臓	〃	118	142		158
腎臓	〃	118	153		144
副腎	〃	133	144		127
精巣/ 卵巣	絶対重量		75		246
	相対重量				311

Dunnett 検定又は Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p<0.01

表中の値は対照群に対する変動率(%)

剖 検；各群の供試動物全例について、外表面、全ての体孔、頭蓋・胸・腹腔及び内部臓器の観察を含む詳細な剖検を行い、異常を記録した。

種々の肉眼的病変が各群の供試動物に観察されたが、その発生頻度において統計学的に有意な増加を示した病変は最高用量群の雄における脾臓の腫大のみであった（4匹中4例）。

また、次に挙げる肉眼的病変に関しては、有意差は認められないものの検体投与との関連性が疑われた：削瘦、可視粘膜の蒼白化あるいは黄色化、体腔膜及び皮下組織の黄色化あるいは水腫、胸水症、縦隔膜水腫、心嚢水貯留、胸腺の退縮及び水腫、肺水腫、腹水腫、腸間膜水腫、腹腔脂肪織の黄色化、肝臓の黄色化あるいは肥大、胆嚢の壁肥厚及び泥状あるいはゼラチン様の凝固性内容物、脾臓の暗調化あるいは肥大、脾臓の混濁、褐色化、水腫あるいは肥大、リンパ節の赤色化あるいは肥大及び種々の組織における出血巣。

次表に結果を要約した。

臓器	性別	雄					雌				
	用量群 (ppm)	0	300	1250	5000	20000/10000	0	300	1250	5000	20000/10000
所見	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	腫大				3	4*					2
	暗色化				1	1					1
可視粘膜	蒼白化/黄色化					1					1
皮膚/皮下組織	黄色化					2					
	水腫										1
胸腔	胸水症				1						1
	縦隔膜水腫					1					
心臓	心嚢水貯留					1					
胸腺	退縮					3					
	水腫					1					
肺	肺水腫										1
腹腔	腹水症										1
	腸間膜水腫										1
	脂肪組織の黄色化					1					
肝臓	黄褐色化					3					1
	腫大					2					1
胆嚢	壁肥厚					1					2
	泥状内容物					2					
	ゼラチン様内容物					1					
脾臓	混濁					1					
	褐色化										1
	水腫										1
	肥大										1
リンパ節	赤色化			1	3	3				2	2
	腫大			1	3	2					1
体腔膜	黄色化					1					

Fisher の直接確率法 \*: $p < 0.05$

表中の値は所見の認められた動物数

病理組織学的； 各群の供試動物全例について次の臓器・組織の病理組織学的検査を行った。  
 検査 脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、鼻腔、咽頭、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位。  
 次表に結果を要約する。

臓器	性別 用量群 (ppm) 所見	雄					雌				
		0	300	1250	5000	20000/ 10000	0	300	1250	5000	20000/ 10000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	髓外造血亢進				4*	3			2	1	2
	瀰漫性鬱血/出血				1	2					2
	白脾髄の線維素沈着										2
骨髄	造血亢進			1	2	3					2
胸腺	萎縮					4*					2
	水腫					1					1
リンパ節	血液吸収	1		2	3	3			2		1
	リンパ球過形成				2	1					1
	褐色色素沈着				1	1			1		3
	鬱血										1
	出血										1
	濾胞の線維素様変性										1
肝臓	瀰漫性肝細胞腫大			4*	4*	3			1	1	3
	単核球/ 多形核細胞の浸潤				2	3					2
	肝細胞の変性・壊死					2					1
	細胆管増生					1					
	鬱血										2
	出血					2					
	褐色色素沈着					1					2
胆嚢	嚢胞状粘膜			1		1					
	粘膜上皮肥大										2
	粘液分泌亢進			1		2					
	褐色色素沈着					1					
	外膜の水腫性肥厚										1
膵臓	腺房細胞肥大				4*	4*			2	4*	
腎臓	近位尿細管上皮の 硝子滴変性				1	2			1	1	2
	出血性腎盂腎炎										
	褐色色素沈着										
	鬱血										1

Fisher の直接確率法 \*: $p < 0.05$

表中の値は所見の認められた動物数



病理組織学的検査では、検体投与に起因すると考えられる病変は主として造血器系組織、肝臓、胆嚢、膵臓及び腎臓に観察された。造血器系組織の変化（脾臓の髄外造血亢進及び骨髄の造血亢進像並びにリンパ節のリンパ球過形成）は、血液学的検査で認められた変化に対する生体反応と解釈される。胸腺の萎縮に関しては低栄養状態の影響を受けているものと推察された。リンパ節の血液吸収像及び褐色色素沈着は種々の組織における出血病変の結果として生じた二次的变化と考えられた。肝臓での変化は検体投与に起因する肝障害を示唆する所見であり、前述の血液生化学的变化と一致した。また、胆嚢での変化は肝・胆道系障害を示唆する所見であり、検体投与に起因する変化と考えられた。膵臓では、腺房細胞肥大が認められ、検体投与に起因する変化と考えられた。腎臓では尿細管上皮の硝子滴変性、出血性腎盂腎炎、褐色色素沈着、鬱血が観察された。これらの腎病変も検体投与に関連した変化と推察された。しかし、その他の血液生化学的検査を含む諸検査において腎機能障害を示唆する明らかな所見はいずれの検査項目においても認められなかった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、1250 ppm 以上の投与群において、造血器系、肝臓、胆嚢及び膵臓に検体投与に起因すると考えられる影響が認められたので、最小中毒量は雌雄とも 1250 ppm であり、最大無作用量は雌雄とも 300 ppm（雄:8.81 mg/kg/日，雌:9.75 mg/kg/日）であると判断される。

## (6) 反復経口投与神経毒性試験

### ( 試験未実施 )

急性及び 90 日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。下記に、急性及び 90 日間反復傾向毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び、急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

#### 1. ラットの 90 日反復経口毒性試験からの考察

ラットの 90 日反復経口毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見なし。概要は以下の通り。

##### 詳細な状態の観察項目

外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動に関する記載は報告書中にはない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)から判断すると、これらの項目について何らかの所見があればその旨が記載されたことから、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったものと考えられる。

##### 病理組織学的検査項目

脳、坐骨、神経骨格筋、脊髄、眼球及びその付属品に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

#### 2. その他の長期毒性試験からの考察

下記毒性試験において致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。概要は以下の通り。

##### (1) ラットの慢性毒性・発がん性試験 (1994 年)

各報告書の要約、考察および結論の中に、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### (2) マウスの発がん性試験 (1994 年)

報告書の要約、考察および結論の中に、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) イヌの慢性毒性試験 (1995 年)

報告書の要約、考察および結論の中に、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬アジメスルフロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の結果から、アジメスルフロンの反復経口投与神経毒性試験は省略可能と判断した。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

①ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び発癌性併合試験（資料11）

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度： %

試験動物：Fischer系SPFラット(F344/DuCrj)、1群雌雄各85匹(主群は各50匹、衛星群は各35匹)開始時、雄6週齢、雌5週齢、体重：雄103g、雌82g、投与後26、52及び78週時に衛星群の各群雌雄それぞれ10匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月(104週間) 雄：1991年11月19日～1993年11月16日

雌：1991年11月28日～1993年11月25日

投与方法：検体を0、125、1000及び5000(雌)又は8000(雄)ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び； 一般状態及び生死を毎日観察した。また、毎週最低1回、腫瘤の触診を  
 死亡率 含む詳細な臨床観察を実施した。1000 ppm 群の雄において削瘦の発生頻度  
 が偶発的に増加したことを除き、投与群と対照群の間に統計学的有意差は認められなかった。試験終了時の死亡率を下表に示す。(但し、衛星群の死亡率は算出しなかった。)

用量群 (ppm)		0	125	1000	5000	8000
死亡率 (%)	雄	7/50 (14%)	10/50 (20%)	10/50 (20%)	—	12/50 (24%)
	雌	9/50 (18%)	10/50 (20%)	7/50 (14%)	4/50 (8%)	—

死亡率は、投与期間を通じていずれの群の雌雄においても対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。(検定法：生命表解析)

体重変化； 主群及び衛星群の各動物について投与開始後13週までは毎週1回、16週時に1回、以後4週ごとに体重を測定した。各用量群の平均体重と体重増加量(増体量)を測定日毎に算出した。  
 累積増体量の結果を下表に示す。(但し、衛星群については算出しなかった。)

用量群 (ppm)	週					
	0~28	28~52	52~78	78~104	0~104	
雄	0	307	55	40	-17	382
	125	304	56	31	-15	381
	1000	304	59	34	-31	367
	8000	↓ 295	51	↓ 25	-20	↓ 352
雌	0	136	30	38	23	225
	125	137	27	42	27	230
	1000	136	31	40	21	226
	5000	135	27	38	28	229

表中の値は平均値：(g) ↑ ↓ : p<0.01

Dunnet または Scheffé 多重比較法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雄の 8000 ppm 群において、0～28、52～78 及び 0～104 週時に検体投与に起因すると考えられる統計学的に有意な減少が認められた。1000 ppm 群以下の雄及び全用量群の雌では有意な変動は認められなかった。

摂餌量及び； 主群の各ケージについて投与開始後 13 週までは毎週 1 回、16 週時に  
食餌効率 1 回、以後 4 週毎に測定し、食餌効率も算出した（但し、衛星群については算出しなかった）。摂餌量には散発的に有意な変化が認められたが、投与期間摂餌量は各用量群の雌雄いずれにおいても対照群と同等であった。また、食餌効率にも有意な変化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以下に示す。

用量群 (ppm)		125	1000	5000	8000
平均検体摂取量	雄	4.32	34.3	-	281.9
(mg/kg/日)	雌	5.39	43.8	218.2	-

血液学的検査； 衛星群は 13、26、52 及び 78 週時に、主群は 104 週時に各用量群の雌雄 10 例ずつを対象として、後大静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。採血は眼下静脈叢より行った。

ヘマトクリット (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、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)、白血球数 (WBC)、ディファレンシャルカウント

以下に統計学的に有意差の認められた項目を示す。

(表は次頁に示す。)

性別	用量群 (ppm)	125					1000					8000				
		13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
雄	MCV											↑ 102			↑ 103	
	MCH											↑ 103	↑ 103		↑ 105	
	MCHC												↑ 102			
	PLT											109 ↑				
性別	用量群 (ppm)	125					1000					5000				
		13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
雌	Ht					93 ↓										
	WBC								↓ 84							

Dunnett あるいは Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

雄の 8000 ppm 群では、MCV が 13 及び 78 週時に、MCH が 13、26 及び 78 週時に、MCHC が 26 週時に、PLT が 13 週時にいずれも軽度ではあるが対照群と比較して統計学的に有意に増加した。雌の 5000 ppm 群では有意な変動は認められなかった。

1000 ppm 群では、雌において WBC が 52 週時に有意に減少したが、同群の雄では有意な変動は認められなかった。

雄の 8000 ppm 群でみられた赤血球指数の変動は、軽度ではあるものの統計学的に有意であり、検体投与に関連するものと考えられた。統計学的有意差のみられた血小板数の軽微な増加は、変動の程度及び方向が生物学的に有害なものではないため偶発性のものと解釈した。125 ppm 群の雄におけるヘマトクリット値の有意な減少と 1000 ppm 群の雌における白血球数の有意な減少は、用量との関連性を欠くため偶発性のものと考えられた。

血液生化学的；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の

検査 項目の測定を行った（但し、13 週時に採取した血液は除く）。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	用量群 (ppm)	125				1000				8000			
		検査時期(週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78
雄	GOT					↑133							↓85
	GPT										↓68	↓73	
	GGTP						↓50				↓50		
	BUN					↑110	↓92				↓89		
性別	用量群 (ppm)	125				1000				5000			
		検査時期(週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78
雌	GOT												↑162
	GPT												↑148
	GGTP												↑133
	CPK							↑160					↑201
	Ca		↓97										
	K										↑113		

Dunnell あるいは Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

表中の値は対照群に対する変動率(%)

雄の 8000 ppm 群では、GOT が 78 週時に、GPT が 52 及び 78 週時に、GGTP 及び BUN が 52 週時に、いずれも対照群と比較して統計学的に有意に減少した。雌の 5000 ppm 群では、K が 26 週時に、GOT、GPT、GGTP 及び CPK が 78 週時に有意に増加した。1000 ppm 群では、雄において GOT 及び BUN が 26 週時に有意に増加し、GGTP 及び BUN が 52 週時に有意に減少した。また、同群の雌では CPK が 78 週時に有意に増加した。125 ppm 群では、雌において Ca が 52 週時に有意に減少したが、同群の雄では有意な変動は認められなかった。

全体として、投与群の雌雄においてそれぞれの有意な変動が散見されたが、これらは投与期間あるいは用量との関連性を欠いており、毒性的には意義のない偶発性の変動と考えられた。



尿検査：血液と同時期に採取した尿（但し、13週時は除く）について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲン、また、24時間尿量の測定及び尿沈渣の検査も行った。

統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	用量群 (ppm)	125				1000				8000			
		検査時期(週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78
雄	比重	↓				↓							
	pH					↑	↓		↑			↓	
	蛋白											↓	
性別	用量群 (ppm)	125				1000				5000			
		検査時期(週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78
雌	比重				↓				↓				
	pH												
	蛋白											↓	↓

比重は Dunnett あるいは Scheffé の多重比較法、

その他は Mann-Whitney の U 検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

雄の 8000 ppm 群において、26 週時に pH が対照群に比べ統計学的に有意に増加したが、78 週時には pH 及び蛋白質が有意に減少した。

雌の 5000 ppm 群では、78 及び 104 週時に蛋白質が有意に減少した。

1000 ppm 群の雄において、26 週時に比重の有意な減少、52 週時に pH の有意な増加及び 78 週時に pH の有意な減少が認められた。同群の雌では、104 週時に pH の有意な減少が認められた。

125 ppm 群の雄において、26 週時に比重の有意な減少が認められ、同群の雌では 104 週時に pH の有意な減少が認められた。

雌の 5000 ppm 群で 78 及び 104 週時に認められた蛋白質の有意な減少は変動の程度及び方向が生物学的に有害なものではないため毒性学的に意義のあるものと判断されなかった。その他、用量群の雌雄においてみられた変動は散発性のものであり、投与に関連性のないものと考えられた。

眼科学的検査：投与開始前には全動物について、また、104 週間投与終了後には主群の対照群及び最高用量群の生存動物全例について、以下の部位について眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、角膜、前房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

臓器重量；衛星群は 26, 52 及び 78 週時に、主群は 104 週時に、各用量群の雌雄 10 例ずつについて臓器重量を測定した。次の臓器の重量（絶対重量）を測定し、体重比（相対重量）を算出した。

脳、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣

統計学的に有意差の認められた項目を表に示す。

性別	用量群 (ppm)	125				1000				8000			
		検査時期 (週)				検査時期 (週)				検査時期 (週)			
雄	検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
	体重 (g)	399	463	497	484	399	465	498	470	392	449	474	455
	脳 相対											↑107	
	肝臓 相対	↓96											
	副腎 相対									↓90			
	精巣 相対					↓95							
膵臓	絶対						↓84			↑125	↑118		
	相対									↑122	↑117		
性別	用量群 (ppm)	125				1000				5000			
		検査時期 (週)				検査時期 (週)				検査時期 (週)			
雌	検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
	体重 (g)	216	246	291	312	216	249	290	308	214	244	285	311
	肝臓 絶対				↑115	↑108							
	脾臓 絶対					↑108							

Dunnnett はあるいは Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

体重については、26 週、78 週の値はそれぞれ 24 週と 28 週、76 週と 80 週の平均値

雄の 8000 ppm 群では、26 及び 52 週に膵臓の絶対及び相対重量が対照群と比較して統計学的に有意に増加した。26 週時に副腎の相対重量が有意に減少し、78 週時に脳の相対重量が有意に増加した。1000 ppm 群の雄において、52 週時に精巣の相対重量、78 週時に膵臓の絶対重量がそれぞれ有意に減少した。同群の雌では、26 週時に肝臓及び脾臓の絶対重量が有意に増加した。考察としては、雄の 8000 ppm 群において 78 週間投与終了後にみられた 脳の相対重量の統計学的に有意な増加は、低体重を反映したものと考えられた。また、同群の 26 及び 52 週時に認められた膵臓の絶対・相対重量の増加は、対応する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与に関連する変化ではあるものの有害な作用ではないと考えられた。その他、用量群の雄で散見された有意な変動は偶発性のものと考えられた。

剖 検； 主群の全例及び衛星群の途中計画殺動物について、剖検を行った。  
以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄 (衛星群)				
臓器/組織	所見	転帰	用量群 (ppm)			
			0	125	1000	8000
膵臓	肥大	26週計画殺	0/10	0/10	1/10	↑ 5/10
		52週計画殺	0/10	0/10	0/10	↑ 4/10
精巣	腫瘍	78週計画殺	10/10	↓ 4/10	↓ 5/10	10/10
性別		雄 (主群)				
臓器/組織	所見	転帰	用量群 (ppm)			
			0	125	1000	8000
体表	赤色眼脂	最終計画殺	0/43	2/40	↑ 4/40	1/38
	削瘦	最終計画殺	0/43	1/40	↑ 4/40	0/38
		総発生頻度	2/50	↑ 8/50	↑ 8/50	5/50
肺	点・斑	最終計画殺	0/43	2/40	↑ 4/40	1/38
		総発生頻度	0/50	4/50	↑ 7/50	4/50
精巣	軟化	死亡・切迫殺	0/7	4/10	↑ 5/10	↑ 7/12
	萎縮	最終計画殺	4/43	4/40	↑ 11/40	6/38
		総発生頻度	6/50	11/50	↑ 15/50	↑ 14/50
	腫瘍	死亡・切迫殺	2/7	5/10	6/10	↑ 11/12

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓ : p < 0.05      ↑ ↓ : p < 0.01

表中の値は、所見の認められた動物数

衛星群の雌雄において膵臓の肥大が観察され、雄の 8000 ppm 群では 26 及び 52 週時に、対照群と比較して統計学的に有意な増加を示した。膵臓の肥大は 26 週時において雌の 5000 ppm 群 3 例と 1000 ppm 群の雌雄各 1 例にも認められたが、有意差はみられなかった。これらの膵臓に関する所見は 13 週間亜急性経口毒性試験と同一性格のものであった。病理組織学的に検査したところ、13 週間亜急性経口毒性試験では酵素源顆粒を充満した外分泌腺細胞の肥大が観察されたが、本試験では明らかな変化は観察されなかった。以上のことから、これらは投与に関連する変化ではあるものの有害な作用ではないと考えられた。1000 及び 125 ppm 群の雄において精巣の腫瘍が 78 週時に有意に減少した。

主群では、雄の 8000 ppm 群で精巣の萎縮の総発生頻度が有意に増加した。精巣軟化と腫瘤の発生頻度が同群の雄の死亡・切迫殺例で有意に増加した。1000 ppm 群では、雄において削瘦、肺の点・斑及び精巣の萎縮の総発生頻度が有意に増加し、104 週時にも有意な増加が認められた。また、赤色眼脂、死亡・切迫殺例で精巣の軟化がそれぞれ有意に増加した。125 ppm 群では、削瘦の総発生頻度が有意に増加した。その他の肉眼物所見における有意な変動は、減少傾向のもの、あるいは用量との関連性のないものであり、毒性的意義はないものと考えられた。雌ではいずれの投与群においても有意な変動は認められなかった。

病理組織学的；主群及び衛星群の剖検動物に関して、次のものについて病理組織学的検査を行った。

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

非腫瘍性病変；認められた非腫瘍性病変を別表に示す。また、発生頻度について対照群と比較して統計学的に有意な変動を示した非腫瘍性病変のみを以下に示す。

衛星群では、雄の 8000 ppm 群及び 1000ppm 群において膵臓の外分泌腺細胞萎縮が 78 週時に減少した。1000 ppm 群の雄では更に心臓の心筋炎が 26 週時に減少した。一方、125 ppm 群の雌では 78 週時に腎臓の初期慢性腎症の発生頻度が減少した。

主群では、雄の 8000 ppm 群で、肝臓における肝細胞小増殖巣（好酸性細胞／好塩基性細胞）、肝細胞スポンジ様嚢胞化及び間質線維増生の総発生頻度がそれぞれ減少し、小増殖巣（好塩基性細胞）及び嚢胞化は 104 週時においても減少した。膵臓の外分泌腺細胞萎縮が 104 週時に減少し、精巣の精細管萎縮が死亡・切迫殺動物で増加したが、いずれも総発生頻度には有意差はみられなかった。雌の 5000ppm 群では、腎臓の初期慢性腎症の総発生頻度が増加した。脊髄（腰部）の神経根神経線維変性の発生頻度が 104 週時に減少したが、総発生頻度においては対照群と大差はみられなかった。

1000 ppm 群の雄では、肝臓の小肉芽腫の発生頻度が 104 週時に増加したが、総発生頻度には有意差はみられなかった。同群の雌では、眼球の網膜萎縮・変性の総発生頻度が減少した。本所見は 104 週時にも減少した。腎臓の初期慢性腎症の発生頻度が死亡・切迫殺動物において増加したが、総発生頻度には有意差はみられなかった。

125 ppm 群の雄では、肝臓の間質腺維化の総発生頻度が減少した。本所見は死亡・切迫殺動物においても減少した。最終計画殺例では副腎の皮質過形成が増加し、死亡・切迫殺例では脊髄（腰部）の神経根神経線維変性の発生頻度が減少したが、総発生頻度においては有意差はみられなかった。同群の雌では、肝臓における肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）の発生頻度が 104 週時に増加したが、総発生頻度には有意差はみられなかった。

考察としては、5000 ppm 群の主群の雌において腎臓の初期慢性腎症の総発生頻度が有意に増加し、検体に関連する変化と考えられた。しかし、本試験において腎障害を示唆する所見は認められなかったため、この変化は有害作用とは考えられなかった。その他、上記の様に種々の臓器・組織で腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の発生頻度が有意に変動した。しかし、これらはいずれも減少方向のもの、用量との関連性のないもの、あるいは主群における総発生頻度に有意差のないものであるため偶発性のものと考えられた。

腫瘍性病変；認められた腫瘍性病変を別表に示す。

発生頻度について対照群と比較して統計学的に有意な変動は雄においてのみ認められた。

衛星群では、1000 及び 125 ppm 群において精巣の間細胞腫の発生頻度が 78 週時において有意に減少した。

主群では、雄の 8000 ppm 群において精巣の間細胞腫の発生頻度が死亡・切迫殺例で有意に増加したが、総発生頻度には対照群と大差はみられなかった。1000 ppm 群の雄では、脾臓の島細胞腺腫の総発生頻度が有意に減少した。本所見は 104 週時においても有意に減少した。本群の雄では副腎の褐色細胞腫の発生頻度が最終計画殺時に有意に増加したが、総発生頻度には有意差はみられなかった。125 ppm 群では、雄において下垂体の前葉腺腫の発生頻度が最終計画殺時に有意に増加したが、総発生頻度には有意差はみられなかった。各用量群における腫瘍数及び担腫瘍動物数は、雌雄とも対照群と大差はなかった。その他、種々の臓器・組織で腫瘍性病変発生頻度が有意に変動した。しかし、これらはいずれも減少方向のもの、用量との関連性のないもの、あ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

るいは主群における総発生頻度に有意差のないものであるため偶発性のものと考えられた。

本試験において観察された腫瘍性病変の種類及び発生頻度は背景データ並びに Fischer 系ラットに関する成書の記載に準ずるものであった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性/発癌性併合試験において、雄に関しては最高用量群である 8000 ppm 群において、体重減少、血液学的検査における赤血球指数の上昇、脾臓の相対、絶対重量の増加及び肥大が認められたこと、また、雌に関しても最高用量群である 5000 ppm 群において初期慢性腎症の総発生頻度が増加したことから、最大無作用量は雌雄とも 1000 ppm (雄 34.3 mg/kg/日、雌 43.8 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

[非腫瘍性病変 (衛星群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
		所見								
26週	心臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		心筋炎	7	4	2↓	6	1	2	0	1
78週	膵臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		外分泌腺細胞萎縮	9	6	4↓	4↓	3	1	6	4
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		初期慢性腎症	10	10	10	8	6	1↓	7	6
	精巣	検査動物数	10	10	10	10	0	0	0	0
		精細管萎縮	10	5↓	6↓	8	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↓: p<0.05

[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
死亡・ 切迫 殺例	肝臓	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4
		間質線維化	5	1↓	3	4	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4
		初期慢性腎症	1	1	1	3	0	2	4↑	1
	精巣	検査動物数	7	10	10	12	0	0	0	0
		精細管萎縮	3	8	9	12↑	-	-	-	-
脊髄 (Ⅱ)	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4	
	神経根神経線維変性	4	0↓	1	4	0	2	2	0	
最終 屠殺	肝臓	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	28	22	20	17	5	12↑	6	7
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	23	26	21	11↓	22	23	22	28
		肝細胞スポンジ様の胞化	13	9	7	2↓	0	0	0	0
		小肉芽腫	5	5	12↑	4	18	20	26	27
	膵臓	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	45
		外分泌腺細胞萎縮	20	15	24	10↓	12	9	17	9
	副腎	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	45
		皮質過形成	17	24↓	15	10	19	19	16	16
	脊髄 (Ⅱ)	検査動物数	43	40	40	38	40	40	43	46
		神経根神経線維変性	35	35	35	31	29	26	27	24↓
	眼球	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		網膜萎縮・変性	15	8	10	12	17	17	7↓	20

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01



[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
全動物	肝臓	所見								
		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	28	22	21	17↓	5	12	7	7
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	23	27	23	11↓	23	25	22	28
		肝細胞スポンジ様の胞化	13	10	9	2↓	0	0	0	0
	間質線維化	40	30↓	33	31↓	0	0	0	0	
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		初期慢性腎症	37	35	39	37	26	33	33	38↑
	眼球	検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50
		網膜萎縮・変性	15	8	13	12	17	18	7↓	20

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (衛星群)]

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	検数(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
26週	腎臓	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		腎芽細胞腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
52週	精巣	検査動物数		10	10	10	10	0	0	0	0
		間細胞腫 (B)		1	0	0	0	-	-	-	-
	子宮角	検査動物数		0	0	0	0	10	10	10	10
		内膜間質性リ-フ (B)		-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮頸	検査動物数		0	0	0	0	10	10	10	10
		ポリープ (B)		-	-	-	-	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		前葉腺腫 (B)		1	0	0	0	1	0	1	0
	副腎	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		褐色細胞腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		乳頭腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	検査動物数		1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)		1	0	-	-	-	-	-	-
78週	全身造血組織	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		LGL (large granular lymphocytic) 白血病 (M)		0	0	1	0	0	0	0	1
80週	肝臓	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数		10	10	10	10	0	0	0	0
		間細胞腫 (B)		10	6↓	6↓	9	-	-	-	-
	膀胱	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↓: p<0.05

[腫瘍性病変 (衛星群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
78週	包皮腺	検査動物数	1	0	1	1	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	-	1	1	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数	0	0	0	0	10	10	10	10
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	10	10	10	10
		内膜間質性肉腫 (B)	-	-	-	-	4	2	3	1
	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		前葉腺腫 (B)	1	2	1	0	2	1	1	1
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		ろ胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	検査動物数	0	0	0	0	10	10	10	10
		腺腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	1

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
死亡 ・ 切 追 殺	全身	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4
		組織球性肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	全身造血組織	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4
		骨髄性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		LGL (large granular lymphocytic) 白血病 (M)	3	4	5	6	2	2	1	1
	肺	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫転移巣 (原発巣不明) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	1
	唾液腺	検査動物数	7	10	10	10	9	10	7	4
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	検査動物数	7	10	9	11	9	10	7	4
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	大腸	検査動物数	7	10	9	11	9	10	7	4
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	検査動物数	7	10	10	11	9	10	7	4
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	7	10	9	11	9	10	7	4
外分泌腺細胞腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
島細胞腺腫 (B)		1	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4	
	腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		対照(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000	
		所見									
死亡 切迫 殺	精巣	検査動物数	7	10	10	12	0	0	0	0	
		間細胞腫 (B)	2	6	7	11↑	-	-	-	-	
	包皮腺	検査動物数	0	0	0	2	0	0	0	0	
		腺腫 (B)	-	-	-	1	-	-	-	-	
		癌 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-	
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	9	10	7	4	
		内膜間質性肉腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	1	
		内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	2	
	陰核腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	2	0	
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	-	
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	-	1	-	
	下垂体	検査動物数	7	10	10	12	9	10	5	4	
		前葉腺腫 (B)	3	2	3	1	3	3	3	0	
	甲状腺	検査動物数	7	10	10	11	9	10	6	4	
		ろ胞状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		C細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	1	
	副腎	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4	
		褐色細胞腫 (B)	2	0	1	0	0	0	0	0	
	大脳	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4	
		悪性神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
小脳	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4		
	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
脳幹	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4		
	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
耳	検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	0		
	外耳道扁平上皮癌 (M)	-	-	1	1	-	-	-	-		

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 群(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
死亡・ 切迫 殺	皮膚	検査動物数	7	10	10	12	9	10	7	4
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	2	2	1	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	0	1	1	2	9	9	7	4
		腺腫 (B)	-	0	0	0	1	1	0	1
		線維腺腫 (B)	-	0	0	1	2	4	1	0
	腹腔	検査動物数	0	3	0	1	0	0	1	0
		悪性中皮腫 (M)	-	1	-	0	-	-	0	-
	最終 屠 殺	全身	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43
組織球性肉腫 (M)			0	0	1	0	0	0	0	0
心臓		検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		神経鞘腫 (B)	0	2	0	0	2	0	2	1
全身 造血 組織		検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		LGL (large granular lymphocytic) 白血病 (M)	4	9	3	3	4	4	9	1
脾臓		検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
肺		検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		腺腫 (B)	4	4	7	3	2	2	0	3

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
最終層	口腔	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-
	小腸	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	1	1	1	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	45
		島細胞腺腫 (B)	5	3	0↓	1	0	1	0	1
	腎臓	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	43	40	40	38	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	1	1	-	-	-	-
	精巣	検査動物数	43	40	40	38	0	0	0	0
		間細胞腫 (B)	42	40	39	36	-	-	-	-
	包皮腺	検査動物数	1	1	5	2	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	5	2	-	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
		癌 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	41	40	43	46
内膜間質性肉腫 (B)		-	-	-	-	12	19	10	15	
平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	0	1	1	0	
腺癌 (M)		-	-	-	-	0	1	0	0	
平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	0	0	0	1	
子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	41	40	43	46	
	内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↓: p<0.05

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
最終屠殺	陰核腺	検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	1
		腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	-	1
	下垂体	検査動物数	43	40	40	38	40	40	43	46
		前葉腺腫 (B)	5	12↑	8	6	20	17	22	29
	甲状腺	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	45
		ろ胞状腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	1
		C細胞腺腫 (B)	12	11	7	5	4	4	3	5
	副腎	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	45
		褐色細胞腫 (B)	4	6	11↑	3	1	0	0	2
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	2	0	0	0	0
	大脳	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		悪性神経膠腫 (M)	1	0	0	1	0	1	1	1
	脳幹	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46
		悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
	骨(胸・大腸以外の骨)	検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	0
		骨腫 (B)	-	1	-	-	0	-	-	-
	耳	検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
		外耳道乳頭腫 (B)	-	-	0	-	-	1	-	-
ジンバル腺腺癌 (M)		-	-	1	-	-	0	-	-	
皮膚	検査動物数	43	40	40	38	41	40	43	46	
	角化棘細胞腫 (B)	4	0	0	1	0	0	0	0	
	毛のう上皮腫 (B)	0	1	1	1	0	1	0	0	
	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	4	7	5	1	3	0	0	1	
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑:  $p < 0.05$



〔腫瘍性病変（主群）〕

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
		濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000	
		所見									
最終層	皮膚	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	殺	乳房	検査動物数	2	1	2	2	41	40	43	46
			腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
			線維腺腫 (B)	2	1	0	0	6	10	7	11
	腹腔	検査動物数	4	3	1	0	0	1	1	0	
		悪性中皮腫 (M)	4	1	0	-	-	0	0	-	
	動物	全身	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
組織球性肉腫 (M)			0	1	1	1	0	0	0	0	
心臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		神経鞘腫 (B)	0	2	0	0	2	0	2	1	
全身造血組織		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		骨髄性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		LGL (large granular lymphocytic) 白血病 (M)	7	13	8	9	6	6	10	2	
脾臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
全動物	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	5	4	7	3	2	3	0	3
		悪性神経鞘腫転移巣 (原発巣不明) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	0	-	-	1
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	0
	唾液腺	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	大腸	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	2	1	1	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50
外分泌腺細胞腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
島細胞腺腫 (B)		6	3	0↓	2	0	1	0	1	
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
膀胱	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	乳頭腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↓: p<0.05

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
		所見								
動物	精巣	検査動物数	50	50	50	50	0	0	0	0
		間細胞腫 (B)	44	46	46	47	-	-	-	-
	包皮腺	検査動物数	1	1	5	4	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	5	3	-	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
		癌 (M)	1	0	0	1	-	-	-	-
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	50	50	50	50
		内膜間質性利-7 (B)	-	-	-	-	12	20	10	16
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	50	50	50	50
		内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	陰角腺	検査動物数	0	0	0	0	1	1	2	1
		腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	1
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	50	49	49	50	49	50	48	49
		前葉腺腫 (B)	8	14	11	7	23	20	25	29
	甲状腺	検査動物数	50	50	50	49	50	50	49	49
ろ胞状腺腫 (B)		0	2	1	0	0	0	0	1	
C細胞腺腫 (B)		12	11	8	5	4	4	4	6	
副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	
	褐色細胞腫 (B)	6	6	12	3	1	0	0	2	
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	2	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 濃度(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
全動物	大脳	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性神経膠腫 (M)	1	1	0	1	0	1	1	1
	小脳	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳幹	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1
	骨(胸・大腿部の骨)	検査動物数	0	1	0	0	4	1	2	4
		骨腫 (B)	-	1	-	-	0	0	0	0
	耳	検査動物数	0	0	2	1	0	1	0	0
		外耳道乳頭腫 (B)	-	-	0	0	-	1	-	-
		ツバメ腺扁平上皮癌 (M)	-	-	1	1	-	0	-	-
		ジンバル腺腺癌 (M)	-	-	1	0	-	0	-	-
皮膚	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)	4	0	0	2	0	0	0	0	
	毛のう上皮腫 (B)	0	1	1	1	0	1	0	0	
	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	5	9	7	2	3	1	0	1	
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	
	基底細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	
組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		所見	特異(ppm)	0	125	1000	8000	0	125	1000	8000	
全          動       物	乳 腺	検査動物数		2	2	3	4	50	49	50	50	
		腺腫 (B)		0	0	0	0	2	1	0	1	
		線維腺腫 (B)		2	1	0	1	8	14	8	11	
	腹 腔	検査動物数		4	6	1	1	0	1	2	0	
		悪性中皮腫 (M)		4	2	0	0	-	0	0	-	
	検査動物数				50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数		良 性	94	103	101	80	61	69	52	76	
			悪 性	17	21	13	18	11	12	14	10	
	腫瘍総数				111	124	114	98	72	81	66	86
	担腫瘍動物数		良 性	49	49	49	50	36	40	36	43	
悪 性			16	18	12	17	11	12	14	10		
担腫瘍動物総数				50	50	50	50	39	45	41	46	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓:  $p < 0.05$  ↑↓:  $p < 0.01$

②マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験（資料12）

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度： %

試験動物：ICR系マウス (Crj:CD-1)、1群雌雄各70匹(主群は各50匹、衛星群は各20匹)、試験開始時雄5週齢、雌6週齢、体重：雄28.3g、雌24.0g

試験期間：18ヶ月(78週間) 雄:1992年5月14日～1993年11月11日  
雌:1992年5月22日～1993年11月22日

投与方法：検体を0, 100, 750及び2500(雄)又は5000(雌)ppmの濃度で飼料に混入し、18ヶ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎月調製した。  
投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡率 又、毎週最低1回、腫瘍の触診を含む詳細な臨床観察を実施した。

雌雄のいずれの用量群においても、統計学的に有意な発生頻度を示した症状はなかった。

死亡率は、投与期間を通じていずれの用量群の雌雄においても対照群の間に統計学的有意差は認められなかった(検定法：生命表解析)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

各群の投与終了時の死亡率を以下に示す。

用量群 (ppm)		0	100	750	2500	5000
死亡率	雄	23/50 (46%)	18/50 (36%)	15/50 (30%)	18/50 (36%)	—
(%)	雌	12/50 (26%)	14/50 (28%)	9/50 (18%)	—	13/50 (26%)

体 重 変 化；主群及び衛星群の各動物について投与開始後 13 週までは毎週 1 回、16 週時に 1 回、以後 4 週毎に体重を測定した。

2500 ppm 群の雄で次表に示す様に体重増加量が有意に低下したが、偶発的なものと考えられた。それ以外に雌雄のいずれの用量群においても、投与期間を通じて平均体重値に対照群と明らかな差は認められなかった。750 及び 100 ppm 群の雄の平均体重増加量が投与 32~36 週時に対照群より有意に増加したが、これは対照群における体重増加量の偶発的な減少に起因したものと考えられる。

累積体重増加量においては、雌雄ともに用量群と対照群間に有意差は認められなかった。

<体重増加量>

用量群 (ppm) / 週		6~7	8~9	11~12	32~36
雄	0	1.6	1.3	0.8	-0.1
	100	1.5	1.0	0.6	0.7*
	750	1.3	1.0	0.8	0.8*
	2500	1.2*	0.9*	0.4*	0.5

Dunnet 又は Scheffé の多重比較法 \* : p < 0.05

表中の値は体重増加量 (g)

摂 餌 量 及 び；主群の各ケージについて投与開始後 13 週までは毎週 1 回、16 週時に食餌効率を 1 回、以後 4 週毎に摂餌量を測定し、食餌効率も算出した（但し、衛星群については算出しなかった）。

5000 及び 750 ppm 群の雌において、32 週時に摂餌量の軽度ながら有意な減少が認められたが、総平均値において対照群と同等であることから、偶発的所見と考えられた。雄のいずれの用量群においても、試験期間中有意な変動はみられなかった。

<摂餌量>

用量群 (ppm) / 週		32
雌	750	↓ 91
	5000	↓ 84

Dunnet 又は Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : p < 0.05、<sup>†</sup> <sup>‡</sup> : p < 0.01

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

食餌効率に関して、雌雄いずれの用量群においても対照群に比して有意差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以下に示す。

用量群 (ppm)		100	750	2500	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	10.00	71.48	247.5	-
	雌	9.39	69.90	-	469.9

血液学的検査； 衛星群は 52 週間投与終了後に、又主群は 78 週間投与終了後に無作為に選んだ各用量群の雌雄 10 例ずつについて血液学的検査を行った。尾先端を切断し、滴下する血液の一滴で塗抹標本作製した。白血球ディファレンシャルカウントは対照群と最高用量群の雌雄の血液塗抹標本について計測した。いずれにおいても有意差は認められなかった。

臓器重量； 衛星群は 52 週間投与終了後に、また主群は 78 週間投与終了後に各用量群の雌雄 10 例ずつ（原則として血液学的検査に供した動物）について臓器重量を測定した。次の臓器の重量（絶対重量）を測定し、体重比（相対重量）を算出した。

脳、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣

臓器重量測定では、雌雄のいずれの用量群においても有意な変動は認められなかった。

剖 検； 主群の全例及び衛星群の途中計画殺動物について、各動物の体の外表、全ての天然孔、頭蓋腔、腹腔及び胸腔並びに内臓について詳細な観察を行い、異常を記録した。

2500 ppm 群の雄について、脱毛及び胸水貯留の総発生頻度が対照群より有意に増加した。同用量群の雄の死亡・切迫殺例では胸腺腫大の所見が軽度ながら有意に増加した。しかし、対応する組織病理学的所見が認められなかったことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

5000 ppm 群の雌において、脾臓の腫大の総発生頻度が対照群に比し有意に増加した。

上記所見以外にも雌雄の 750 ないし 100 ppm 群の幾つかの所見で、発生頻度の有意な増加もしくは減少が認められたが、最高用量群でのそれらの発生頻度は対照群と同等であり、偶発的な変化と考えられた。統計学的に有意差が認められた所見を次表に示す。



性別	臓器/組織	所見	検査時期	用量群(ppm)			
				0	100	750	2500/5000
雄	体表	脱毛	総発生頻度	2/50	4/50	7/50	↑ 8/50
	胸腔	胸水貯留	総発生頻度	0/50	1/50	1/50	↑ 5/50
	胸腺	腫大	死亡・切迫殺	0/23	1/18	0/15	↑ 4/18
	腎臓	嚢胞	最終計画殺	5/27	↓ 0/32	3/35	3/32
	膀胱	尿鬱滞	死亡・切迫殺	9/23	10/18	↑ 11/15	7/18
雌	脾臓	腫大	総発生頻度	8/50	16/50	12/50	↑ 17/50
			死亡・切迫殺	3/12	↑ 10/19	6/9	8/13
	卵巣	腫瘤	総発生頻度	5/50	↓ 0/50	↓ 0/50	1/50
			死亡・切迫殺	4/12	↓ 0/14	0/9	↓ 0/13
		嚢内水腫	総発生頻度	21/50	↓ 8/50	19/50	13/50
			最終計画殺	18/38	↓ 5/36	16/41	12/37
	肺	肝変化	総発生頻度	0/50	3/50	↑ 5/50	1/50
			死亡・切迫殺	0/12	1/14	↑ 4/9	0/13

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

病理組織学的検査；主群及び衛星群の剖検動物について、以下の組織に関し病理組織学的検査を行った。

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

腫瘍性病変；認められた腫瘍性病変を別表に示す。

750 ppm 群の雄で最終解剖時に肺腺腫の発生頻度が有意に減少した。

一方、雌雄のいずれの用量群においても発生頻度が対照群に比し統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

非腫瘍性病変；認められた非腫瘍性病変を別表に示す。また、発生頻度について対照群と比較して統計学的に有意な変動を示した非腫瘍性病変のみを以下に示す。

5000 ppm 群の雌では、アミロイド沈着の総発生頻度が心臓(6/60 例)、小腸(7/60 例)及び卵巣(6/60 例)においてそれぞれ有意に増加した。一方、雌の対照群ではいずれの臓器・組織においてもアミロイド沈着は認められなかった。5000 ppm の雌では、腎臓におけるアミロイド沈着(アミロイド腎症及び腎糸球体アミロイド沈着)の合計発生頻度(6/60 例)もまた有意に増加した。同用量群の雌では、その他、腎臓、胸骨、子宮において所見が認められた。2500 ppm 群の雄では、統計学的に有意な所見は認められなかった。

750 及び 100 ppm 群では、統計学的に有意な所見が雄で副腎、腸間膜リンパ節、小腸、腎臓及び膀胱において、雌では腎臓、胃及び卵巣において認められた。

アミロイド沈着に関しては、老齢 ICR 系マウスにおいて、しばしば認められる所見であり、本試験での発生部位も好発部位と一致した、しかし、5000 ppm 群の雌において背景データを上回る頻度で認められ、検体投与との関連が疑われるが、その病理発生は不明である。その他の所見は、減少傾向であること、総発生頻度において統計学的有意差がないこと、あるいは用量との関連性がない等の理由から毒性学的意義を欠くものと考えられる。本試験において観察された腫瘍性病変のそれ以外の種類及び発生頻度は当研究所における背景データと同様であった。

以上の結果より、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間飼料混餌混入投与による発癌性試験において、雄に関しては最高用量群である 2500 ppm 群においても所見が認められず、一方、雌においては最高用量群である 5000 ppm 群において脾臓腫大及びアミロイド沈着の総発生頻度が増加したことから、最大無作用量は雄 2500 ppm (247.5 mg/kg/日)、雌 750 ppm (69.9 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

[非腫瘍性病変 (衛星群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
52週	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		尿細管萎縮	1	5	1	4	5	0↓	3	0↓
	副腎	検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
		被膜下細胞増生	0	5↑	2	0	4	7	4	6

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05

[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 濃度(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
死 亡 切 迫 殺	心臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	1	1	2
	骨髄 (大腸)	検査動物数	23	18	15	17	12	14	9	13
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
	頸部 リンパ節	検査動物数	22	18	14	15	10	13	8	13
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	1	1	1
	脾臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	2	2	0	0	0	0	1	1
	唾液腺	検査動物数	23	18	15	17	12	14	8	13
		アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	食道	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	0	2	0	0	0	1	1	1
	小腸	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	2	2	1	0	0	2	1	2
	大腸	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	1	1
肝臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13	
	アミロイド沈着	3	2	0	0	0	1	1	2	
脾臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13	
	アミロイド沈着	1	3	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率計算法 ↑↓:  $p < 0.05$  ↓:  $p < 0.01$

[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
		所見 投与(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000	
死亡 切迫 殺	腎臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13	
		尿細管拡張	4	6	5	5	4	2	0	0↓	
		尿細管萎縮	4	1	1	2	5	2	0↓	1	
		慢性糸球体腎炎	3	0	4	3	8	8	1↓	4	
		糸球体アミロイド沈着	1	1	1	0	0	1	0	0	
		アミロイド腎症	1	2	1	0	0	1	1	2	
	膀胱	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13	
		腔拡張	8	9	11↑	7	0	0	0	0	
	卵巣	検査動物数	0	0	0	0	12	14	9	13	
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	1	1	2	
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	12	14	9	13	
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	2	0	1	
	子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	12	14	9	13	
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	2	0	1	
	甲状腺	検査動物数	23	18	15	18	11	14	9	13	
		アミロイド沈着	2	2	0	0	0	2	1	2	
	上皮小体	検査動物数	21	17	12	17	11	13	9	13	
		アミロイド沈着	1	2	0	0	0	0	1	1	
	副腎	検査動物数	23	18	15	18	11	14	9	13	
		アミロイド沈着	2	2	0	0	0	1	1	2	
	最終層殺	心臓	検査動物数	27	32	35	32	37	36	41	37
			アミロイド沈着	2	0	1	3	0	0	0	2
		腸間膜リンパ節	検査動物数	27	31	35	31	38	36	41	37
			アミロイド沈着	1	0	0	4	0	0	0	0
肉芽腫			4	0↓	1	1	1	3	1	3	

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05

[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
		所見 時間(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000	
最	脾臓	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		アミロイド沈着	2	0	1	2	0	0	0	1	
	唾液腺	検査動物数	27	32	35	32	37	36	41	35	
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	
	食道	検査動物数	27	32	35	32	37	36	40	36	
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	
	前胃	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	
	終	腺胃	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
			粘膜上皮過形成	14	10	11	14	2	5	9↑	6
			アミロイド沈着	1	0	0	1	0	0	0	0
	屠	小腸	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
アミロイド沈着			4	0↓	3	6	0	0	1	3	
大腸		検査動物数	27	32	35	32	38	36	40	37	
		アミロイド沈着	1	0	0	1	0	0	1	2	
肝臓		検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	0	0	0	
脾臓		検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	
殺		腎臓	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
			皮質のう胞	4	0↓	5	5	3	5	1	1
			糸球体アミロイド沈着	2	0	1	4	0	0	1	2
			アミロイド腎症	0	0	1	0	0	0	0	1
精巣	検査動物数	27	32	35	32	0	0	0	0		
	アミロイド沈着	0	0	1	0	-	-	-	-		

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05

[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 均量(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
最	卵巣	検査動物数	0	0	0	0	38	35	41	37
		のう胞	-	-	-	-	26	12↓	23	17↓
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	0	0	3
終	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	38	36	41	37
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	0	1	1
屠	子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	38	36	41	37
		腺のう胞状過形成	-	-	-	-	6	3	4	0↓
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	0	1	0
屠	甲状腺	検査動物数	27	32	34	32	37	35	41	36
		アミロイド沈着	2	0	1	3	0	0	1	1
屠	上皮小体	検査動物数	23	28	31	32	36	34	41	34
		アミロイド沈着	2	0	0	2	0	0	0	1
殺	副腎	検査動物数	27	32	35	31	38	36	41	37
		アミロイド沈着	2	0	1	2	0	0	0	1
殺	皮膚	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
全動物	心臓	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		アミロイド沈着	2	0	2	3	0	1	1	4
全動物	骨髄(大腿)	検査動物数	50	50	50	48	50	49	49	50
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
全動物	頸部リンパ節	検査動物数	49	47	47	45	47	49	49	48
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
全動物	腸間膜リンパ節	検査動物数	50	49	50	49	50	50	50	50
		アミロイド沈着	1	0	1	4	0	1	1	1
		肉芽腫	5	0↓	1	1	1	3	1	3

Fisher の直接確率計算法 ↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01

[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 対照(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
全動物	脾臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	4	2	1	2	0	0	1	2
	唾液腺	検査動物数	50	50	50	49	49	50	49	48
		アミロイド沈着	0	1	0	1	0	0	0	0
	食道	検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	49
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
	前胃	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺胃	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	1	2	0	1	0	1	1	1
	小腸	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	6	2	4	6	0	2	2	5↑
	大腸	検査動物数	50	50	50	50	50	50	49	50
		アミロイド沈着	1	1	0	1	0	0	2	3
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	4	2	1	2	0	1	1	2
	膵臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	1	3	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		尿細管萎縮	14	16	17	18	11	5	9	3↓
皮質のう胞		7	1↓	5	8	3	7	2	2	
慢性糸球体腎炎		11	12	15	14	31	26	23	19↓	
糸球体アミロイド沈着		3	1	2	4	0	1	1	2	
アミロイド腎症		1	2	2	0	0	1	1	3	
精巣	検査動物数	50	50	50	50	0	0	0	0	
	アミロイド沈着	0	0	1	0	-	-	-	-	

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p&lt;0.05



[非腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		検量(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
		所見								
全           動           物	卵巣	検査動物数	0	0	0	0	50	49	50	50
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	1	1	5↑
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	50	50	50	50
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	2	1	2
	子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	50	50	50	50
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	2	1	1
	甲状腺	検査動物数	50	50	49	50	48	49	50	49
		アミロイド沈着	4	2	1	3	0	2	2	3
	上小皮 体	検査動物数	44	45	43	49	47	47	50	47
		アミロイド沈着	6	5	7	1	0	0	1	2
	副胃	検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	50
		アミロイド沈着	4	2	1	2	0	1	1	3
胸骨	検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50	
	線維性骨異栄養症	2	1	0	0	8	3	6	1↓	
皮膚	検査動物数	49	50	50	50	50	49	50	50	
	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓: p<0.05

[腫瘍性病変 (衛星群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
52週	全身造血組織	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫 (B)	0	1	0	0	1	1	1	1
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳介	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓:  $p < 0.05$  ↑↓:  $p < 0.01$

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
死亡 切迫 殺	全身性	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	全身造血組織	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		骨髄性白血病 (M)	2	2	0	3	0	1	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	2	0	1	5	5	6	3	3
		白血病(慢性のみに限る) (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	脾臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻腔	検査動物数	1	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	1	1	-	-	-	-	-	-
	肺	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		腺腫 (B)	2	2	4	5	1	3	0	3
		腺癌 (M)	1	0	0	2	0	0	2	2
	小腸	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		肝細胞腺腫 (B)	2	3	4	4	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
血管肉腫 (M)		1	1	1	0	1	0	0	1	
精巣	検査動物数	23	18	15	18	0	0	0	0	
	間細胞腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-	
卵巣	検査動物数	0	0	0	0	12	14	9	13	
	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓:  $p < 0.05$  ↓:  $p < 0.01$

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 試験(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
死	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	12	14	9	13
		内膜間質性癌 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	12	14	9	13
		ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	0	1
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	甲状腺	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		ろ泡状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	23	18	15	18	11	14	9	13
		被膜下細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脊髄 (腰部)	検査動物数	23	18	14	18	12	13	9	13
悪性神経膠腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
ハタゲ腺	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13	
	腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	1	
耳介	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1	
追殺	皮膚	検査動物数	23	18	15	18	12	14	9	13
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
乳房	検査動物数	0	0	0	0	11	14	9	13	
	腺腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	2	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	0	2	0	2	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓:  $p < 0.05$  ↑ ↓ ↓:  $p < 0.01$

【腫瘍性病変（主群）】

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
		所見 群(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000	
最	腹腔	検査動物数	0	2	0	0	2	1	0	2	
		血管肉腫 (M)	-	0	-	-	0	0	-	1	
		骨肉腫 (M)	-	1	-	-	1	0	-	0	
	全身造血組織	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	3	2	6	3	4	
	腸間膜リンパ節	検査動物数	27	31	35	31	38	36	41	37	
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	
	終	脾臓	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
			血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
			血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
			組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	層	肺	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
腺腫 (B)			8	7	3↓	5	2	6	8	4	
腺癌 (M)			4	2	3	7	3	2	3	0	
殺	前胃	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
殺	肝臓	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		肝細胞腺腫 (B)	9	12	9	10	0	1	0	1	
		肝細胞癌 (M)	2	5	2	1	0	0	1	0	
殺	胆のう	検査動物数	26	32	35	32	38	36	41	37	
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
殺	膀胱	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37	
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↓: p<0.05

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 時番(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
最	精巣	検査動物数	27	32	35	32	0	0	0	0
		間細胞腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣上体	検査動物数	27	32	35	32	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	1	-	-	-	-
	卵巣	検査動物数	0	0	0	0	38	35	41	37
		のう胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	38	36	41	37
		内膜間質性肉腫 (B)	-	-	-	-	2	1	0	1
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
内膜間質性肉腫 (M)		-	-	-	-	0	0	0	1	
子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	38	36	41	37	
	ポリープ (B)	-	-	-	-	0	2	1	0	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
屠	下垂体	検査動物数	26	30	34	31	37	36	40	36
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	3	0
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	検査動物数	27	32	34	32	38	36	41	37	
	ろ胞状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
副腎	検査動物数	27	32	35	31	38	36	41	37	
	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
ハダ腺	検査動物数	27	32	35	32	37	36	41	37	
	腺腫 (B)	1	1	5	3	1	0	2	1	
耳介	検査動物数	2	1	1	0	0	0	0	0	
	血管腫 (B)	1	0	0	-	-	-	-	-	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓:  $p < 0.05$  ↓ ↓:  $p < 0.01$

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		濃度(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
		所見								
最終屠殺	皮膚	検査動物数	27	32	35	32	38	36	41	37
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	1	0	1	0
	乳腺	検査動物数	0	0	0	0	38	36	41	37
		腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1	0	1	0
腹腔	検査動物数	0	0	2	1	0	0	1	2	
	血管腫 (B)	-	-	0	0	-	-	0	1	
全身	全身性	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	全身造血組織	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		骨髄性白血病 (M)	2	2	0	3	0	1	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	1	8	7	12	6	7
	白濁 (死後のため分類不能) (M)	0	0	0	1	0	1	0	0	
動物	腸間膜リンパ節	検査動物数	50	49	50	49	50	50	50	50
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
動物	脾臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	2	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
動物	鼻腔	検査動物数	1	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	1	1	-	-	-	-	-	-

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
全動物	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
		腺腫 (B)	10	9	7	10	3	9	8	7
		腺癌 (M)	5	2	3	9	3	2	5	2
	前胃	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	小腸	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	11	15	13	14	0	1	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	3	5	2	2	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	2	2	2	2	2	1	0	2
	胆のう	検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	検査動物数	50	50	50	50	0	0	0	0
間細胞腫 (B)		1	0	1	0	-	-	-	-	
精巣体	検査動物数	50	50	50	50	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	1	-	-	-	-	
卵巣	検査動物数	0	0	0	0	50	49	50	50	
	のう胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01



[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別 所見	雄				雌			
			0	100	750	2500	0	100	750	5000
全 動 物	子宮角	検査動物数	0	0	0	0	50	50	50	50
		内膜間質性ポリプ (B)	-	-	-	-	3	1	0	1
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮頸	検査動物数	0	0	0	0	50	50	50	50
		ポリプ (B)	-	-	-	-	0	3	1	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	下垂体	検査動物数	49	48	48	49	49	50	48	49
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	3	0
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	検査動物数	50	50	49	50	48	49	50	49
		ろ胞状腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		被膜下細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脊髄 (尾節)	検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50
		悪性神経膠腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
ホルマ腺	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	
	腺腫 (B)	1	2	5	4	1	0	2	2	
耳介	検査動物数	2	1	1	0	1	0	0	1	
	血管腫 (B)	1	0	0	-	0	-	-	0	
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	-	0	-	-	1	

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 -↑↓: p<0.01

[腫瘍性病変 (主群)]

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	対照(ppm)	0	100	750	2500	0	100	750	5000
全              物	皮膚	検査動物数		49	50	50	50	50	49	50	50
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	1	1	1
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	1	1	1	1	0
	乳腺	検査動物数		0	0	0	0	49	50	50	50
		腺腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	2	
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1	2	1	2	
	腹腔	検査動物数		0	2	2	1	2	1	1	4
		血管腫 (B)	-	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	-	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨肉腫 (M)	-	1	0	0	1	0	0	0	0
	検査動物数				50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数		良性	26	27	28	28	12	21	16	18
			悪性	19	15	8	29	18	22	19	20
	腫瘍総数				45	42	36	57	30	43	35
担腫瘍動物数		良性	20	24	23	20	9	20	14	13	
		悪性	16	14	8	26	16	19	17	16	
担腫瘍動物総数				28	29	26	33	23	33	26	26

注) (B): 良性腫瘍  
(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01

③イヌを用いた飼料混入による慢性毒性試験（資料 1 3）

試験機関：（財）残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度： % (原体)

試験動物： ビーグル犬、1群雌雄各4頭、

開始時月齢及び体重 雄：4~5ヶ月齢(7.3~8.8 kg)

雄：5ヶ月齢(6.9~8.6 kg)

試験期間： 12ヶ月間 雄：1993年7月8日~1994年7月7日

雄：1993年7月16日~1994年7月15日

投与方法： 検体を0, 50, 150, 750及び3000 ppmの濃度で基礎飼料に混入し、1年間にわたって混餌投与した。なお、給餌量は1日1頭当り300gとした。検体を混入した飼料は、投与開始前に1回、その後3~4週間毎に1回調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡率 いずれの群においても死亡はなかった。また、いずれの群の雌雄にも一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から13週間は週1回、16週以後は4週間に1回全動物の体重を測定した。3000 ppm群の雄において、試験後半から試験終了時まで軽度の体重増加抑制を示したが有意な差ではなかった。雌では変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

摂餌量： 1頭当り、1日300gの餌を与え、残しがあればその分を差し引いて摂餌量を求めて群ごとに毎週1回算出した。

いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響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は1日1頭当り以下のとおりであった。

投与量 (ppm)	50	150	750	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄 1.229	3.58	17.88	74.7
	雌 1.208	4.03	19.25	80.8

血液学的検査： 投与開始前、投与後13、26及び52週時に、全動物を対象にして、橈側皮静脈より採血して、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、網赤血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度を測定した。以下に統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄								雌			
	50		150		750	3000		50	150	750	3000	
投与量 (ppm)												
検査時期 (週)	0	26	0	26		0	26		26		26	
WBC	↓ (84)		↓ (77)	↓ (71)		↓ (77)	↓ (79)					
単球									↑ (250)			
リンパ球											↓ (63)	
PLT		↑ (127)										

Dunnett/Schefféの多重比較法 ↑ ↓:p<0.05、↑ ↓:p<0.01

0：投与開始前の検査

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3000 及び 150 ppm 群の雄では、26 週時において WBC が減少したが、これらの異常は投与開始前の検査でも観察されており、検体投与とは関係のない変動と判断した。また、この他、検体投与群において 26 週時に、雄の血小板数 (PLT) ならびに雌の白血球百分率におけるリンパ球及び単球の有意な変動が観察された。しかし、いずれも散発的で、用量あるいは投与期間との相関性は特に認められないため、検体投与とは無関係な偶発所見と考えられた。

血液生化学的；投与開始前、投与後 13, 26 及び 52 週時に、上記の血液学的検査における

検査 同一動物の血漿を用いて、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム及び塩素を測定した。以下に統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄				雌											
	50		150		750		3000		50		150		750		3000	
検査時期 (週)																
GOT																
クレアチニン																
総蛋白																
総ビリルビン																
カリウム																

Dunnett/Scheffé の多重比較法  $\uparrow \downarrow : p < 0.05$ ,  $\uparrow \downarrow : p < 0.01$

0 : 投与開始前の検査

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3000 ppm群の雌において26及び52週時にクレアチニンの増加が観察された。これらは、用量及び投与期間との相関性が認められることから、検体投与の影響と判断した。投与群におけるその他の有意な変動は、いずれも散発的であり、また用量及び投与期間との相関性が明らかでないことから、偶発所見と解釈した。

尿 検 査； 投与前、投与後13、26及び52週時に、全動物を対象にして、外観、容積、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣を検査した。

いずれの投与群の雌雄においても、検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

眼 検 査； 投与前、投与後26及び52週時に、全動物を対象として検査した。

いずれの投与群の雌雄においても、検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量； 52週間投与終了後、全動物を対象として、剖検後、脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

150 ppm群の雄において腎臓の絶対重量が有意に減少し、50 ppm群の雄において精巣の絶対及び相対重量が有意に増加した。しかし、3000及び750 ppm群ではこれらの変動は認められず、また、対応する病理組織学的検査も観察されなかったことから、偶発的変化と解釈した。

剖 検； 試験終了時に、全動物を対象として剖検を行った。

いずれの投与群の雌雄においても、検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的； 全動物を対象として以下の臓器、組織について病理標本を作製し鏡検を行った。

検査 脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃、肝臓、胆嚢、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位

以下に認められた主要な病理組織学的所見を示す。

表 病理組織学的所見

臓器	性別 投与群 (ppm) 所見	雄					雌				
		0	50	150	750	3000	0	50	150	750	3000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脳	髄膜炎	2	0	1	0	1	0	0	2	1	1
下垂体	前葉嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
	ラトケ嚢遺残	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	C-細胞過形成/複合体	0	1	2	2	2	1	1	3	2	0
	リンパ球性甲状腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
副腎	皮質脂肪化	0	0	0	0	2	1	0	1	0	1
肺	小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺胞大食細胞集簇	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	鬱血	3	3	1	1	2	0	0	0	1	2
	Gamna-Gandy 結節	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0
	髄外造血亢進	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球性細胞過形成	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
骨髓	造血亢進	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞褐色色素沈着増加	1	0	0	1	3	0	0	0	1	4 ↑
	クッパー細胞褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	単核/多核細胞浸潤	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0
	小肉芽腫	2	1	0	1	1	0	2	0	1	3
	巣状肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胆嚢	粘膜リンパ球過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腸	腺嚢胞胞状拡張	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
腎臓	近位尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	尿細管萎縮	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	尿円柱	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	精細管萎縮	0	0	0	1	0					
	精細管内巨細胞形成	0	0	1	0	0					
精巣上体	動脈炎	0	0	0	1	0					
耳介	皮膚組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	表皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisher の直接確率法 ↑: p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3000 ppm 群の雄の 3 頭及び雌の全例に肝細胞の褐色色素沈着増加が観察された。同様の変化は、750 ppm 群の雌雄各 1 頭及び対照群の雄の 1 頭にも観察された。褐色色素はシュモール染色陽性、ベルリンブルー染色陰性であり、リポフスチンと考えられた。これらの変化は用量相関性のある発生頻度の増加を示すことから、3000 ppm 群の雌雄の変化は検体投与の影響と考えられた。ただし、750 ppm 群の雌雄では、その発生頻度は雄の対照群と同様であることから、背景病変である可能性を否定できないと判断した。その他様々な変化が観察されたが、いずれも自然発生的な変化であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果、3000 ppm 群では、雄で体重増加抑制、雌で血漿クレアチニンの増加が観察され、雌雄の肝臓に褐色色素沈着増加が認められた。最大無作用量は雌雄とも 750 ppm (雄—17.88 mg/kg/日、雌—19.25 mg/kg/日)と判定した。