

「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。」

マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性試験

(資料-12)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1986年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ICR系SPFマウス(Crj:CD-1) 1群雌雄各92匹 開始時5週齢

投与開始後52及び78週時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヵ月(2年)

雄；1983年10月25日～1985年10月24日、雌；1983年10月31日～1985年10月29日

投与方法：検体を0、10、150、2500及び5000ppmの濃度で飼料に混入し24ヵ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は週2～3回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる症状は雌雄ともに認められなかった。150ppm投与群の雌において投与開始後半年目頃より累積死亡率が増加し、投与43週時より投与終了時まで対照群と比較して持続的に統計学的有意差が認められたが、2500及び5000ppm投与群の雌では対照群との明らかな差は認められなかった。試験期間を通した雄の投与群の累積死亡率については対照群との間に有意差は認められなかった。

体重変化；投与開始後13週時までは週1回、以後は4週に1回体重を測定した。

いずれの投与群においても体重値及び体重増加量の推移には対照群と比較して明らかな差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始後13週時までは週1回、以後は4週に1回ケージごとの摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中投与群において食餌効率の変動が認められたが、検体投与に関連した変化ではなかった。投与期間中の投与群の食餌効率は対照群と同等であった。

飲水量；投与開始後13週時までは週1回、以後は4週に1回ケージごとの飲水量を測定し、1日1匹当り平均飲水量を算出した。

5000ppm投与群の雌において、投与開始後70週頃までに有意な飲水量の減少が散発的に認められた以外に異常は認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

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は 10、150、2500 及び 5000 ppm 投与群の雄が各々 0.870、13.35、226 及び 455 mg/kg/日、また雌が 0.928、13.63、227 及び 460 mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与開始後 52、78 及び 104(投与終了時)週時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、後大静脈より採血し、次の項目について検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、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、ディファレンシャルカウント(中間層殺動物についても尾部より採血し測定)、及び白血球数

投与 52 週時の検査で 10 及び 2500 ppm 投与群の雄において対照群と比較し、統計学的有意差を示す項目が認められたが、いずれも用量相関性はなく、また、他の検査時期には有意差は認められなかった。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	投与群	10 ppm			150 ppm			2500 ppm			5000 ppm		
	検査時期 (週時)	52	78	104	52	78	104	52	78	104	52	78	104
雄	ヘマトクリット値	↑											
	血色素量	↑											
	平均赤血球容積							↑					

Dunnett または Scheffe の多重比較 ↑ ↓ : p ≤ 0.05 ↑↓ : p ≤ 0.01

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて以下について測定した。

総蛋白、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、血糖、総コレステロール、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) 及びカルシウム

2500 及び 5000 ppm 投与群の雄において投与 25 週時の検査で GOT が有意に減少したが、その毒性学的意義は不明である。他の投与群の検査項目に検体投与による影響は認められなかった。

次表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	投与群	10 ppm			150 ppm			2500 ppm			5000 ppm		
	検査時期 (週時)	52	78	104	52	78	104	52	78	104	52	78	104
雄	GOT							↓			↑		
雌	血糖										↑		

Dunnett または Scheffe の多重比較 ↑ ↓ : p ≤ 0.05 ↑↓ : p ≤ 0.01

尿検査；上記の血液学的及び血液生化学的検査における同一の時期、動物を対象として、以下の項目について検査した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

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

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

5000 ppm 投与群の雄において、52 週時の検査で尿比重が有意に増加したが、他の検査時期には有意差は認められなかった。その他、投与群において対照群と比較し統計学的有意差を示す項目が各検査時期に認められたが、用量及び投与期間との相関性はなかった。

項目	投与群	10 ppm			150 ppm			2500 ppm			5000 ppm		
	検査時期 (週時)	52	78	104	52	78	104	52	78	104	52	78	104
雄	比重										↑		
	pH						↓			↓			
	蛋白質		↓			↓	↓					↓	
	潜血			↑									

Mann-Whitney の U 検定 ↑ ↓ : p<0.05

臓器重量；投与開始後 52、78 及び 104（投与終了時）週時の全計画殺動物を対象として剖検後、次の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺/上皮小体、胸腺(52 週時のみ)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣

5000 ppm 投与群の雌において 52 週の肝臓の対体重比及び 104 週時の肝臓重量及び対体重比が有意に増加した。その他には、対照群と比して用量相関性を示す変動は認められなかった。

次表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

「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。」

項目	投与群	10 ppm			150 ppm			2500 ppm			5000 ppm		
	検査時期 (週時)	52	78	104	52	78	104	52	78	104	52	78	104
体重													
雄/甲状腺 上皮小体	重量												
	対体重比			↓									
雌/肝臓	重量												↑
	対体重比										↑		↑

Dunnett または Scheffe の多重比較 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$  ⇕ :  $p \leq 0.01$

肉眼的病理検査；投与開始後 52 及び 78 週時の中間屠殺動物、104 週時(投与終了時)の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行なった。剖検時に動物の外表面、全ての体孔、頭蓋腔、脳表面、脊髄断面、頸部の臓器及び組織、胸・腹・骨盤腔内臓器及び筋骨格カーカスを詳細に観察し、異常を記録した。

5000 ppm 投与群の雄において、52 週時の検査で肝臓の結節・腫瘤の発生頻度が有意に増加したが、以後の検査時期や総発生頻度において対照群と同様であること、さらに病理組織学的検査で同時期の肝腫瘍の発生頻度に差異が見られなかったことから、偶発的な変動と考えられる。同群の雌では、胸腺の腫大が総発生頻度及び途中死・切迫殺例において、また、腹腔内結節・腫瘤が総発生頻度において有意に増加したが、病理組織学的検査でそれらを裏付ける病変の増加が認められなかったことから偶発的な変動と考えられる。

その他の群の雌雄においては、用量相関性を示す肉眼病変は認められなかった。

病理組織学的検査；投与開始後 52 及び 78 週時の中間屠殺動物、104 週時(投与終了時)の全生存動物及び途中死亡動物を対象として以下の臓器について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸、胸、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部・腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、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(角部、体部、頸管部)、眼及びハーダー氏腺(両側)、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、及び肉眼的異常部位

10 及び 150 ppm 投与群の雄において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。また、雄においては腎盂拡張の発生頻度が途中死亡・中間屠殺動物においてのみ有意に増加したが、検体投与によるものとは考えられない。

2500 ppm 投与群の雄においては 52 週時の中間屠殺動物の 1 例に小葉中心性肝細胞腫大が認められたが、発生頻度に有意差は見られなかった。同群の雌では腎盂拡張の発生頻度が途中死亡・中間屠殺動物において増加した。

これらの変化はいずれも検体投与によるものとは考えられない。

「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。」

5000 ppm 投与群の雄において小葉中心性肝細胞腫大の発生頻度が 52 週時の中間屠殺動物で有意に増加した。同群の雌において腎臓の皮質嚢胞の発生頻度が投与 52 週時の中間屠殺動物で有意に増加した。また、限局性肝細胞壊死及び腎盂拡張の発生頻度の有意な増加が途中死亡・中間屠殺動物において認められたが、検体投与によるものとは考えられない。

腫瘍性病変においては、いずれの用量群においても、特定組織に増加した病変はなく、腫瘍動物数の推移においても対照群と著しい差はなかった。また、発生した腫瘍性病変はいずれも本系統マウスにおける自然発生性病変であり、背景病変データと比較しても発生頻度に明らかな差は認められなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次表の通りである。

<全動物>

性 別		雄					雌				
投与群(ppm)		対照	10	150	2500	5000	対照	10	150	2500	5000
検査動物数		92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
腫瘍数	良性	72	78	64	62	83	41	34	47	41	47
	悪性	46	53	49	40	46	57	63	48	66	70
腫瘍総数		118	131	113	102	129	98	97	95	107	117
腫瘍動物数		78	75	66	71	74	62	62	58	63	67

<52週>

性 別		雄					雌				
投与群(ppm)		対照	10	150	2500	5000	対照	10	150	2500	5000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腫瘍数	良性	5	5	2	3	3	1	3	4	0	2
	悪性	2	3	1	0	1	0	0	1	1	1
腫瘍総数		7	8	3	3	4	1	3	5	1	3
腫瘍動物数		6	7	3	3	4	1	2	3	1	3

<78週>

性 別		雄					雌				
投与群(ppm)		対照	10	150	2500	5000	対照	10	150	2500	5000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腫瘍数	良性	8	8	5	6	8	5	1	4	3	6
	悪性	6	6	4	4	4	4	3	1	1	4
腫瘍総数		14	14	9	10	12	9	4	7	4	10
腫瘍動物数		9	9	5	6	7	5	4	4	3	7

「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。」

<104 週>

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		対照	10	150	2500	5000	対照	10	150	2500	5000
検査動物数		23	24	21	27	26	34	23	21	29	28
腫瘍数	良性	22	31	23	27	36	22	11	16	21	22
	悪性	11	14	17	10	13	22	15	13	20	19
腫瘍総数		33	45	40	37	49	44	26	29	41	41
腫瘍動物数		20	22	20	25	24	26	17	16	24	20

<最終屠殺もしくは死亡>

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		対照	10	150	2500	5000	対照	10	150	2500	5000
検査動物数		49	48	51	45	46	38	49	51	43	44
腫瘍数	良性	37	34	34	26	36	13	19	23	17	17
	悪性	27	30	27	26	28	31	45	31	44	46
腫瘍総数		64	64	61	52	64	44	64	54	61	63
腫瘍動物数		43	37	38	37	39	30	39	35	35	37

以上の結果から本剤の 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、5000 ppm 投与群の雄に肝臓病変、雌では肝臓重量及び対体重比の増加、及び腎臓病変が見られたので、最大無作用量は 2500 ppm(雄 226 mg/kg/日、雌 227 mg/kg/日)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 1-1 [腫瘍性病変(全動物)]

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
全動物		骨髓性白血病(M)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫(M)	9	14	9	9	14	25	25	26	32	33
	リンパ節(他)	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	血管腫(M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	1	1	3	0	1	1	2	0	3	1
	鼻腔	腺癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	16	14	10	13	16	11	6	16	8	17
		腺癌(M)	24	26	22	16	15	14	17	8	11	11
		(結節/腫瘍を含まず)	0	0	1	3	1	2	2	0	1	2
	食道	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃(前胃)	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃(腺胃部)	腺腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	小腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肛門	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	36	42	37	27	40	3	2	5	4	6
		嚢状胆管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		血管腫(B)	1	1	0	0	2	1	0	1	0	0
		肝細胞癌(M)	5	2	8	5	9	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1
		(結節/腫瘍を含まず)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	膵臓	外分泌腺腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	2	0	1	0
	腎臓	腺腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		(結節/腫瘍を含まず)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	腺腫(B)	0	2	1	2	2	-	-	-	-	-	
	間細胞腫(B)	1	2	1	4	2	-	-	-	-	-	
精巣上体	腺腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
精管	(結節/腫瘍を含まず)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
精囊	腺腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
包皮腺	腺腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, -: 該当せず

<次頁に続く>

「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。」

表 1-1 「腫瘍性病変(全動物)」(続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
全動物	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		莖膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	2
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	2	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
		(結節/腫瘤を含まず)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	4	5	1	2	2
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	2	3	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	2
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	2	1	2	4	1
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	3	5	1	4
	腔	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	0	0	0	3	4	5	3	2
		前葉腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
	副甲状腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	皮質腺腫(B)	1	1	0	1	3	2	0	1	1	0
		褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	大脳	悪性髄膜腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨(大腿骨)	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨(その他)	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハタゲ腺	腺腫(B)	12	11	10	13	12	7	9	7	8	8
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	耳介	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, -: 該当せず

<次頁に続く>



「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。」

表 1-1 「腫瘍性病変(全動物)」(続き)

検査時	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	10	150	250	500	0	10	150	250	500	
	臓器	全剖検動物数	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	
全動物	皮膚	乳頭腫(B)	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	2	0	2	2	2	3	0	2	3	3
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	1	2	0	0	2	1	0	3	0	0
		骨肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0
		(結節/腫瘤を含まず)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		(結節/腫瘤を含まず; 自己融解の為診断せず)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	2	1	2	1	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	4	3	3	6	4	4
	腹腔	脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		悪性線維性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性腫瘍数		72	78	64	62	83	41	34	47	41	47	47
	悪性腫瘍数		46	53	49	40	46	57	63	48	66	70	70
	腫瘍総数		118	131	113	102	129	98	97	95	107	117	117
良性腫瘍動物数		58	55	46	50	55	30	25	34	33	36	36	
悪性腫瘍動物数		43	43	43	37	39	47	53	42	51	56	56	
腫瘍動物数		78	75	66	71	74	62	62	58	63	67	67	

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, - : 該当せず

(M): 悪性腫瘍

(B): 良性腫瘍

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 1-2 [腫瘍性病変(52週)]

検査時	性別		雄					雌					
	投与群(ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000	
	臓器	全剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
52週		悪性リンパ腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	肺	腺腫(B)	1	0	1	2	0	1	1	2	0	2	
		腺癌(M)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	3	4	1	0	3	0	0	0	0	0	
		肝細胞腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		(結節/腫瘤を含まず)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎臓	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	子宮	内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	ハグー腺	腺癌(B)	0	1	0	1	0	0	1	2	0	0	
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		良性腫瘍数		5	5	2	3	3	1	3	4	0	2
		悪性腫瘍数		2	3	1	0	1	0	0	1	1	1
		腫瘍総数		7	8	3	3	4	1	3	5	1	3
	良性腫瘍動物数		5	4	2	3	3	1	2	3	0	2	
	悪性腫瘍動物数		2	3	1	0	1	0	0	1	1	1	
	腫瘍動物数		6	7	3	3	4	1	2	3	1	3	

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, - : 該当せず

「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。」

表 1-3 [腫瘍性病変(78週)]

検査時	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
78週		悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	2	0	3	1	2
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	2	2	1	2	3	3	0	1	0	3
		腺癌(M)	2	5	2	2	2	1	3	0	0	1
		(結節/腫瘤を含まず)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	食道	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	2	5	3	3	3	0	0	0	1	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺癌(M)	4	0 ↓	2	1	2	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	膣	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハタゲ腺	腺癌(B)	2	1	1	0	2	1	1	0	1	2
	皮膚	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		良性腫瘍数		8	8	5	6	8	5	1	4	3
	悪性腫瘍数		6	6	4	4	4	4	3	3	1	4
	腫瘍総数		14	14	9	10	12	9	4	7	4	10
	良性腫瘍動物数		7	6	3	4	5	4	1	3	3	5
	悪性腫瘍動物数		6	5	3	3	3	4	3	3	1	3
	腫瘍動物数		9	9	5	6	7	5	4	4	3	7

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, -: 該当せず

「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。」

表 1-4 [腫瘍性病変(104週)]

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	23	24	21	27	26	34	23	21	29	28
104週		悪性リンパ腫(M)	0	2	2	2	1	8	4	7	6	6
	リンパ節(他)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	2	0	1	0	1	0	1	1
	肺	腺腫(B)	3	7	2	2	7	3	0	2	4	6
		腺癌(M)	7	8	11	6	4	8	7	3	6	6
		(結節/腫瘤を含まず)	0	0	1	2	1	1	1	0	1	1
	胃(腺胃部)	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肛門	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	13	16	12	13	15	3	0	3	2	3
		嚢状胆管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵臓	外分泌腺腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	腎臓	腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		(結節/腫瘤を含まず)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	腺腫(B)	0	2	0	1	1	-	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	1	1	1	2	1	-	-	-	-	-
	精巣上体	腺腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	包皮腺	腺腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
黄体腫(B)		-	-	-	-	-	1	0	0	1	0	
腺腫(B)		-	-	-	-	-	1	0	1	0	1	
血管腫(B)		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, -: 該当せず

<次頁に続く>

「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。」

表 1-4 [腫瘍性病変(104週)] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	23	24	21	27	26	34	23	21	29	28
104週	卵巣	線維肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		(結節/腫瘤を含まず)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	4	2	1	1	1
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	2	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	2	0	2
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	1	2	2	2
	副腎	皮質腺腫(B)	0	1	0	1	2	2	0	1	1	0
		褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨(大腿骨)	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハダ腺	腺腫(B)	3	1	6	7	6	2	3	1	3	5
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳介	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	乳頭腫(B)	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		(結節/腫瘤を含まず)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腹腔	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
良性腫瘍数			22	31	23	27	36	22	11	16	21	22
悪性腫瘍数			11	14	17	10	13	22	15	13	20	19
腫瘍総数			33	45	40	37	49	44	26	29	41	41
良性腫瘍動物数			18	18	14	20	22	14	9	12	16	15
悪性腫瘍動物数			10	11	14	10	9	18	13	10	16	17
腫瘍動物数			20	22	20	25	24	26	17	16	24	20

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, - : 該当せず

「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。」

表 1-5 [腫瘍性病変(最終屠殺もしくは死亡)]

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	49	48	51	45	46	38	49	51	43	44
最終屠殺もしくは死亡		骨髓性白血病(M)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫(M)	8	11	6	7	13	15	21	15	25	25
	リンパ節(他)	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管肉腫(M)	1	1	1	0	0	1	1	0	2	0
	鼻腔	腺癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	10	5	6	7	6	4	5	11	4	6
		腺癌(M)	14	11	9	8	9	5	7	5	5	4
		(結節/腫瘤を含まず)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	胃(前胃)	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃(腺胃部)	腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	小腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肛門	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	肝細胞様腺腫(B)	18	17	21	11	19	0	2	2	1	3
		血管腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
		肝細胞様癌(M)	1	1	6	4	4	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		(結節/腫瘤を含まず)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	腺腫(B)	0	0	1	1	1	-	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	0	1	0	1	1	-	-	-	-	-
輸精管	(結節/腫瘤を含まず)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
精囊	腺腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, - : 該当せず

<次頁に続く>

「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。」

表 1-5 「腫瘍性病変(最終屠殺もしくは死亡)」 (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全剖検動物数	49	48	51	45	46	38	49	51	43	44
最終屠殺もしくは死亡	卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
	子宮	内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	3	0	1	1
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	2	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	1
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	2	3	1	1
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	3	2	1	0
		前葉腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	嚢胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
	副甲状腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	大脳	悪性髄膜腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨(大腿骨)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨(その他)	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハグー腺	腺腫(B)	7	8	3	5	4	4	4	4	4	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	皮膚	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	2	1	1	3	0	2	2
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher 確定検定 ↑ ↓: p<0.05, - : 該当せず

<次頁に続く>

「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。」

表 1-5 [腫瘍性病変(最終屠殺もしくは死亡)] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2500	5000	0	10	150	2500	5000
	臓器	全部検動物数	49	48	51	45	46	38	49	51	43	44
最終屠殺 もしくは 死亡	皮膚	血管肉腫(M)	0	1	2	0	0	0	1	0	2	0
		骨肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		(結節/腫瘍を含まず)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		(結節/腫瘍を含まず: 自己融解の為診断せず)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	4	3	3	5	3
	腹腔	脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維組織肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		良性腫瘍数	37	34	34	26	36	13	19	23	17	17
		悪性腫瘍数	27	30	27	26	28	31	45	31	44	46
		腫瘍総数	64	64	61	52	64	44	64	54	61	63
		良性腫瘍動物数	28	27	27	23	25	11	63	16	14	14
		悪性腫瘍動物数	25	24	25	24	26	25	37	28	33	35
	腫瘍動物数	43	37	38	37	39	30	39	35	35	37	

Fisher 確定検定 ↑ ↓ : p<0.05, - : 該当せず



「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。」

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性試験

(資料-13)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1986年 [米国 GLP 対応]

検体の純度： % (1983年2月8日～1983年8月1日)  
% (1983年8月2日～1985年2月15日)

試験動物：Crl:CD®(SD)BR系ラット 1群雌雄各80匹 開始時5週齢

投与開始後97日目に繁殖試験に用いるため各群雌雄20匹ずつを選抜し、217日目にもとへ戻した。投与開始後12ヵ月時に各群雌雄10匹ずつを中間屠殺した。

試験期間：24ヵ月(2年)(1983年2月8日～1985年2月15日)

投与方法：検体を0、50、750及び7500ppmの濃度で飼料に混入し24ヵ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回観察した。

下痢、過敏反応等の症状が投与群に見られたが、いずれも検体投与によるものとは考えられない。試験終了時の死亡率は、投与群と対照群で同程度であり、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；全動物について試験期間中6ヵ月時までは毎週1回、以後は2週間に1回体重を測定した。繁殖試験に供された動物は、繁殖試験の間体重を測定しなかった。

雄の投与群において投与終了前14週間にわたる体重の低下が認められたが、検体投与による影響ではなく加齢性の変化と判断する。

7500ppm投与群の雌において投与105日から終了時まで体重が低値で推移し、投与438日から602日までは対照群に比し有意に低かった。これらの一貫した体重減少は、検体投与に関与した影響であると判断する。

摂餌量及び食餌効率；各群の摂餌量を週1回測定し、1日当りの個体別平均摂餌量及び食餌効率を算出した。

7500ppm投与群の雌の平均摂餌量は対照群に比し低値で推移し、試験期間中の総平均値において有意差が認められた。他の投与群の摂餌量も試験期間中対照群に比し増減したが、毒性学的に意義のある変化はなかった。

食餌効率には、雌雄共に投与群と対照群に差は認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

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は 50、750、7500 ppm 投与群で雄が各々 2.0、30 及び 309 mg/kg、また雌が 2.7、40 及び 405 mg/kg であった。

血液学的検査；投与開始後 3、6、9、12、18 及び 24 ヶ月時に、各群から無作為に雌雄各 10 匹を選び 16 時間絶食させた後に尾端部切断により採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、好中球、杆状好中球、リンパ球、異常リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、平均赤血球ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)及び網赤血球数

7500 ppm 投与群の雄において投与開始後 24 ヶ月時の検査で軽度の貧血が認められたが、その他には、いずれの投与群及び検査時期においても検体投与による異常は認められなかった。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	投与群	50 ppm						750 ppm						7500 ppm					
	検査時期 (ヵ月)	3	6	9	12	18	24	3	6	9	12	18	24	3	6	9	12	18	24
雄	ヘモグロビン量																		↓
	MCHC																	↓	
	単球					↓												↓	
雌	白血球数			↑															
	単球					↑					↑								
	好酸球						↑		↓										

Dunnett の多重比較 ↑ ↓ : P < 0.05

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期及び動物を対象として、その血清を用いて以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、血糖、総コレステロール、グロブリン(計算値)、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム及びリン

いずれの投与群においても検体投与による異常は認められなかった。次表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

「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。」

項目	投与群	50 ppm						750 ppm						7500 ppm					
		検査時期 (ヵ月)						検査時期 (ヵ月)						検査時期 (ヵ月)					
		3	6	9	12	18	24	3	6	9	12	18	24	3	6	9	12	18	24
雄	総コレステロール				↓									↑					
	総蛋白										↓								
	アルブミン													↑					
	グロブリン				↓		↓												
	ナトリウム								↑			↑			↑				↑
	カリウム								↑										
雌	ナトリウム			↑			↓					↑			↑			↑	↓

Dunnett の多重比較 ↑ ↓ : P < 0.05

尿検査；投与開始後 3、6、9、12、18 及び 24 ヶ月時に血液学的及び血液生化学的検査に供した同一動物について、16 時間の絶食中に代謝ケージを用いて尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色調、透明度、pH、ウロビリノーゲン、浸透圧、糖、蛋白、ビリルビン、ケトン体、潜血、尿沈渣鏡検

いずれの投与群においても検体投与による異常は認められなかった。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	投与群	50 ppm						750 ppm						7500 ppm					
		検査時期 (ヵ月)						検査時期 (ヵ月)						検査時期 (ヵ月)					
		3	6	9	12	18	24	3	6	9	12	18	24	3	6	9	12	18	24
雄	尿量	↓						↓											
	pH	↓																	
雌	尿量							↑											

Dunnett の多重比較 ↑ ↓ : P < 0.05

臓器重量；投与開始後 12 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹の中間屠殺動物及び終了後の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣

投与期間中の切迫殺動物についても同様に臓器重量を測定したが、対体重比は算出しなかった。

いずれの投与群においても検体投与による異常は認められなかった。

次表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

「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。」

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		50		750		7500		50		750		7500	
検査時期 (ヵ月)		12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24
体重			↓		↓		↓						
心臓	重量												↓
	対体重比												
肝臓	重量	↓		↓									
	対体重比												↑
脳	重量		↓				↓						
	対体重比			↑									

一元配置分散分析 ↑ ↓ : p<0.05

肉眼的病理検査；投与開始後 12 ヶ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物 及び途中死亡動物を対象として検査を行なった。

いずれの投与群においても検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器組織の病理組織標本を作成し鏡検した。

肝臓、腎臓、肺、胸腺、心臓、胸部大動脈、気管、舌、唾液腺(顎下腺、耳下腺、舌下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、脾臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精囊、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(頸部、角、体部)、卵管、膾、眼球、骨格筋(大腿)、胸骨、大腿骨、骨髄(大腿骨及び胸骨)、リンパ節(腸間膜、顎下、胸腺部)、皮膚/皮下(乳腺及び脂肪組織を含む)、脳、脊髄、坐骨神経、ハーダー腺、脂肪組織、頭部(鼻腔、口腔粘膜及び鼻咽腔)、全ての肉眼的異常部位及び隣接正常組織を含む腫瘍組織。

7500 ppm 投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性肝細胞腫大が認められ、同時に肝細胞細胞質辺縁部の好塩基性化と、まれに小葉中心性の細胞質の脂肪化を伴っていた。この変化は 12 ヶ月時の剖検において、24 ヶ月時より高度であり、病変が進行性ではないことを示していた。これら所見の発生数を次頁の表に示す。

検査時期		全動物							
性別		雄				雌			
臓器	投与群 (ppm)	0	100	1500	7500	0	100	1500	7500
	所見/検査動物数	80	80	80	80	80	79	79	80
肝臓	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	22*	0	0	0	13*
	小葉中心性脂肪化	0	1	0	4	3	1	1	4
	肝細胞細胞質辺縁部好塩基性化	0	0	1	25*	0	0	0	15*

Fisher 正確確率検定 \* : 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。」

他の病変はいずれの自然発生性のもので検体投与との関連はないと考えられた。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は、下表の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

<全動物>

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	50	750	7500	対照	50	750	7500
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	57	77	56	59	88	85	80	82
	悪性	19	16	17	14	17	18	13	16
腫瘍総数		76	93	73	73	105	103	93	98
腫瘍動物数		55	60	57	54	60	64	55	60

<中間屠殺>

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	50	750	7500	対照	50	750	7500
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
腫瘍数	良性	0	2	1	0	0	0	1	0
	悪性	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍総数		0	2	1	0	0	0	1	0
腫瘍動物数		0	2	1	0	0	0	1	0

<死亡・切迫殺>

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	50	750	7500	対照	50	750	7500
検査動物数		45	36	39	47	37	41	34	35
腫瘍数	良性	26	31	31	35	41	46	40	40
	悪性	14	8	5	10	13	14	6	10
腫瘍総数		40	39	36	45	54	60	46	50
腫瘍動物数		34	29	34	37	34	40	30	31

<最終屠殺>

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	50	750	7500	対照	50	750	7500
検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
腫瘍数	良性	31	44	24	24	47	39	39	42
	悪性	5	8	12	4	4	4	7	6
腫瘍総数		36	52	36	28	51	43	46	48
腫瘍動物数		21	29	24	17	26	24	24	29

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

以上の結果から本剤の24ヵ月間飼料混入による慢性毒性・発がん性試験における影響として、7500 ppm 投与群の雌における投与期間後期の体重減少、摂餌量の減少、同群の雄の軽度の貧血(24ヵ月時)、さらに雌雄とも肝臓に小葉中心性肝細胞腫大が認められたことから、最大無作用量は750 ppm(雄30 mg/kg/日、雌40 mg/kg/日)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 1-1 [主な非腫瘍性病変(全動物)]

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全例検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	所見/検査動物数		80	80	80	80	80	79	79	80
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	1	0	4	3	1	1	4
		びまん性肝細胞脂肪化	11	9	12	21*	11	15	9	11
		限局性肝細胞脂肪化	5	5	5	8	2	2	3	2
		小葉周辺性脂肪化	18	14	16	15	29	23	17	22
		ヘモジデリン沈着	0	2	2	1	3	3	5	6
		限局性変異細胞巣	5	13*	9	1	6	2	8	1
		胆管肥大/炎症/線維化	38	37	31	37	29	29	22	28
		小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	22*	0	0	0	13*
		小葉中心性肝細胞細胞質辺縁部好塩基性化	0	0	1	25*	0	0	0	15*
	所見/検査動物数		78	80	80	80	79	78	79	80
	肺	限局性肺胞内出血	2	8	5	5	6	10	6	10
		所見/検査動物数	79	80	80	80	79	79	79	80
	心臓	限局性慢性心筋症	38	47	39	30	40	25	40	28
		所見/検査動物数	77	80	79	79	78	77	79	78
	腎臓	移行上皮鉍質沈着	0	0	0	0	28	27	29	42
		慢性腎症	71	71	72	70	36	41	28	39
		所見/検査動物数	77	80	77	78	78	78	78	78
	副腎	限局性皮質囊胞変性	10	6	3	9	51	52	61	57
		限局性髓質過形成	8	6	15*	12	3	3	4	3
		所見/検査動物数	73	77	76	77	77	77	79	79
	下垂体	限局性前葉過形成	5	7	15	4	6	4	14	4
		限局性前葉類洞拡張	0	0	0	0	5	4	3	1
		所見/検査動物数	74	80	79	79	78	78	79	80
	鼻	歯根膜炎	12	10	9	11	4	14*	10	8
		壊死(歯)	6	8	6	10	14	11	17	10
		所見/検査動物数	68	74	70	72	75	73	72	78
	眼球	角膜炎	0	1	1	5*	2	0	1	0
		所見/検査動物数	79	80	80	80	-	-	-	-
	精巣	びまん性生殖細胞萎縮(両側)	0	3	0	5*	-	-	-	-
精巣上体		無精液症(両側)	6	8	5	9	-	-	-	-
		無精液症(片側)	4	5	4	10	-	-	-	-
		乏精子症(両側)	4	2	4	5	-	-	-	-
		乏精子症(片側)	2	4	1	5	-	-	-	-

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

<次頁に続く>

「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。」

表 1-1 [主な非腫瘍性病変(全動物)] (続き)

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		所見/検査動物数	74	80	79	79	-	-	-	-
	前立腺	限局性化膿性前立腺炎	14	20	22	21	-	-	-	-
		所見/検査動物数	-	-	-	-	76	78	78	80
	子宮	子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	2	7	7	2
		子宮頸ポリープ	-	-	-	-	0	1	0	2
		扁平上皮化生	-	-	-	-	0	0	1	2
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	17	9	9	10

Fisher 確定検定 \*: 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。」

表 1-2 [主な非腫瘍性病変(中間屠殺)]

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
中間屠殺	所見/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	0	0	2	0	0	0	1
		びまん性肝細胞脂肪化	1	2	2	5	0	1	1	0
		限局性肝細胞脂肪変化	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性変異細胞巢	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管肥大/炎症/線維化	1	2	2	1	1	2	0	1
		小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	10*	0	0	0	7*
		小葉中心性肝細胞細胞質辺縁部好塩基性化	0	0	1	10*	0	0	0	8*
	所見/検査動物数		10	10	10	10	10	9	10	10
	肺	限局性肺胞内出血	0	3	2	1	0	4*	4*	2
		所見/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10
	心臓	限局性慢性心筋症	2	3	3	1	1	0	2	1
	副腎	限局性皮質嚢胞性変性	0	0	0	0	2	4	4	4
	腎臓	移行上皮鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	2	2
		慢性腎症	9	10	9	10	3	3	0	5
	下垂体	限局性前葉過形成	1	0	1	0	2	0	0	0
		限局性前葉類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	鼻	歯根膜炎	1	0	0	4	0	0	0	1
		所見/検査動物数		10	10	10	10	-	-	-
	前立腺	限局性化膿性前立腺炎	0	0	0	2	-	-	-	-
	精巣	びまん性生殖細胞萎縮(両側)	0	0	0	1	-	-	-	-
	精巣上体	無精液症(両側)	0	0	0	0	-	-	-	-
		無精液症(片側)	0	0	0	0	-	-	-	-
		乏精子症(両側)	0	1	0	1	-	-	-	-
		乏精子症(片側)	0	1	0	0	-	-	-	-
	所見/検査動物数		-	-	-	-	10	10	10	10
	子宮	扁平上皮化生	-	-	-	-	0	0	0	2
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	1	0	0	1

Fisher 確定検定 \*: 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。」

表 1-3 [主な非腫瘍性病変(最終屠殺)]

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	25	34	31	23	33	29	36	35
最終屠殺	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	1	0	0	1
		びまん性肝細胞脂肪化	0	0	2	1	1	3	0	3
		限局性肝細胞脂肪化	3	1	2	6	2	0	3	1
		小葉周辺性脂肪化	4	6	2	2	12	13	10	13
		ヘモジデリン沈着	0	2	0	0	1	0	1	2
		限局性変異細胞巢	3	11	9	1	6	2	8	1*
		胆管肥大/炎症/線維化	14	25	20	16	17	17	11	17
		小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	11*	0	0	0	6*
		小葉中心性肝細胞細胞質辺縁部好塩基性化	0	0	0	13*	0	0	0	7*
	腎臓	移行上皮鉾質沈着	0	0	0	0	17	12	14	21
		慢性腎症	25	31	30	21	21	25	13*	19
	肺	限局性肺胞内出血	1	2	2	0	2	4	2	5
	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	心臓	限局性慢性心筋症	10	24*	18	14	23	13*	24	16*
	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	副腎	限局性皮質嚢胞性変性	3	0	1	3	28	25	33	29
		限局性髓質過形成	5	6	10	7	2	1	2	2
	所見/検査動物数		25	32	31	22	31	29	36	35
	下垂体	限局性前葉過形成	3	4	11*	0	3	4	11*	4
		限局性前葉類洞拡張	0	0	0	0	2	1	3	1
	所見/検査動物数		25	34	31	23	32	29	36	35
	鼻	歯根膜炎	1	5	2	3	3	8	9	3
		壊死(歯)	0	3	2	5*	8	7	13	4
	所見/検査動物数		25	34	31	23	-	-	-	-
	前立腺	限局性化膿性前立腺炎	2	10*	8	6	-	-	-	-
	精巣	びまん性胚芽細胞萎縮(両側)	0	0	0	1	-	-	-	-
	精巣上体	無精症(両側)	1	3	2	3	-	-	-	-
無精症(片側)		0	4	2	3	-	-	-	-	
精子減少症(両側)		1	1	2	0	-	-	-	-	
精子減少症(片側)		1	1	0	2	-	-	-	-	
所見/検査動物数		-	-	-	-	33	29	36	35	
子宮	子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	1	5	5	2	
	子宮頸ポリープ	-	-	-	-	0	0	0	1	
	扁平上皮化生	-	-	-	-	0	0	1	0	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	12	5	6	5*	

Fisher 確定検定 \*: 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。」

表 1-4 [主な非腫瘍性病変(死亡・切迫殺)]

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全例検査動物数	45	36	39	47	37	41	34	35
死亡・切迫殺	所見/検査動物数		45	36	39	47	37	40	33	35
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	1	0	2	2	1	1	2
		びまん性肝細胞脂肪化	10	7	8	15	10	11	8	8
		限局性肝細胞脂肪化	2	4	3	2	0	1	0	1
		小葉周辺性脂肪化	14	8	14	13	17	10*	7*	9
		ヘモジデリン沈着	0	0	2	1	2	3*	4	4
		限局性変異細胞巢	2	1	0	0	0	0	0	0
		胆管肥大/炎症/線維化	23	10*	9*	20	11	10	11	10
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞細胞質辺縁部好塩基性化	0	0	0	2	0	0	0	0
	所見/検査動物数		43	36	39	47	37	40	33	35
	肺	限局性肺胞内出血	1	3	1	4	4	2	0	3
		所見/検査動物数		42	36	38	46	35	38	33
	腎臓	移行上皮鉾質沈着	0	0	0	0	11	14	13	19
		慢性腎症	37	30	33	39	12	13	15	15
	所見/検査動物数		36	38	33	34	36	38	33	34
	下垂体	限局性前葉過形成	1	3	3	4	1	0	3	0
		限局性前葉類洞拡張	0	0	0	0	2	3	0	0
	所見/検査動物数		44	36	39	47	36	40	33	35
	心臓	慢性心筋症	26	20	18	15*	16	12	14	11
		所見/検査動物数		31	30	33	36	29	32	29
	胃	胃炎(前胃部分)	1	1	2	3	4	3	4	0*
		所見/検査動物数		42	36	36	45	35	39	32
	副腎	限局性皮質嚢胞変性	7	6	2	6	21	23	24	24
		限局性髓質過形成	3	0	5	5	1	2	2	1
	所見/検査動物数		34	30	29	39	32	34	26	33
	眼球	角膜炎	0	1	1	5*	2	0	1	0
		所見/検査動物数		39	36	38	46	36	39	33
鼻	歯根膜炎	10	5	7	4*	1	6	1	4	
	壊死(歯)	6	5	4	5	6	4	4	6	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

<次頁に続く>

「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。」

表 1-4 [主な非腫瘍性病変(死亡・切迫殺)] (続き)

検査時	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500	
	臓器	全剖検動物数	45	36	39	47	37	41	34	35	
死亡・切迫殺	所見/検査動物数		44	36	39	47	-	-	-	-	
	前立腺	限局性化膿性前立腺炎	12	10	22	21	-	-	-	-	
	精巣	びまん性生殖細胞萎縮(両側)	0	3	0	4	-	-	-	-	
	精巣上体	無精液症(両側)		5	5	3	6	-	-	-	-
		無精液症(片側)		4	1	2	7	-	-	-	-
		乏精子症(両側)		3	0	2	4	-	-	-	-
		乏精子症(片側)		1	2	1	3	-	-	-	-
	所見/検査動物数		-	-	-	-	34	39	32	35	
	子宮	子宮内膜ポリープ		-	-	-	-	1	2	2	0
		子宮頸ポリープ		-	-	-	-	0	1	0	1
卵巣	嚢胞		-	-	-	-	4	4	3	4	

Fisher 確定検定 \*: 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。」

表 2-1 [腫瘍性病変(全動物)]

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全例検査動物数	80	80	80	80	80	79	79	80
全動物	所見/検査動物数		80	80	80	80	80	79	79	80
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	2	0	1	1	0	0	0
		胆管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (MP)	0	2	2	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数		77	80	79	79	78	77	79	78
	腎臓	尿細管腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	2	0	0
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎細胞癌 (MP)	0	0	1	1	1	0	0	0
		腎間葉腫 (MP)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		78	80	80	80	79	78	79	80
	肺	中皮腫、胸膜 (MP)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (MP)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	腎間葉腫 (MM)	0	0	0	1	0	0	0	0
		中皮腫 (MM)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫、鼻 (MM)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌、乳腺 (MM)	0	0	0	0	0	0	1	0
		基底細胞癌 (MM)	0	0	0	0	0	0	0	2
		扁平上皮癌、皮膚 (MM)	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫、子宮 (MM)	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数		79	80	60	80	79	79	79	80
	心臓	腎間葉腫 (MM)	0	0	0	1	0	0	0	0
所見/検査動物数		79	80	79	79	79	79	79	80	
脾臓	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	血管肉腫 (MP)	0	1	0	0	0	0	0	0	
所見/検査動物数		77	80	80	79	79	79	79	80	
脳	星状膠細胞腫 (MP)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	悪性脳室上衣腫 (MP)	0	1	1	0	0	0	0	0	
	顆粒細胞腫 (MP)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨肉腫、鼻 (MM)	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍  
 (MP) : 悪性腫瘍 (原発性)  
 (MM) : " (転移巣)

<次頁に続く>

「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。」

表 2-1 [腫瘍性病変(全動物)] (続き)

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
臓器	全剖検動物数		80	80	80	80	80	79	79	80
全動物	所見/検査動物数		61	74	73	65	70	69	74	78
	十二指腸	腺癌 (MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		62	73	73	65	70	69	74	78
	結腸	腺癌 (MP)	0	0	0	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数		62	73	72	64	70	69	74	78
	直腸	肉腫、子宮 (MM)	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数		65	74	76	71	73	72	76	73
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎間葉腫 (MM)	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数		74	77	76	77	76	73	78	77
	下顎リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数		70	78	78	76	77	77	78	79
	脾臓	島細胞腺腫 (B)	6	7	7	5	0	4	4	2
		腺房細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		島細胞癌 (MP)	1	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		77	80	77	78	78	78	78	78
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	1	1
		褐色細胞腫 (B)	5	4	0*	2	3	0	0	0
		皮質癌 (MP)	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経節細胞腫 (MP)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (MP)	4	2	2	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		73	77	76	77	77	77	79	79
	下垂体	前葉腺腫 (B)	31	44	39	41	54	50	45	49
		中間葉腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経線維肉腫 (MM)	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		67	78	78	76	76	77	78	80
	坐骨神経	神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		66	78	77	75	78	77	78	79
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	1	1	3	0	0	0	0	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		C細胞癌 (MP)	2	2	2	1	0	1	2	1
		濾胞細胞癌 (MP)	1	1	0	0	0	0	0	0
所見/検査動物数		57	73	68	63	71	66	72	70	
胸腺	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	
	腎間葉腫 (MM)	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍  
 (MP) : 悪性腫瘍 (原発性)  
 (MM) : " (転移巣)

<次頁に続く>

「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。」

表 2-1 「腫瘍性病変(全動物)」(続き)

検査時	性別		雄				雌				
	投与群(ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500	
	臓器	全剖検動物数	80	80	80	80	80	79	79	80	
全動物	所見/検査動物数		49	55	57	52	76	73	75	78	
	乳 腺	腺腫(B)	0	1	0	0	2	0	0	2	
		線維腺腫 A (B)	0	0	0	0	19	19	18	18	
		"    B (B)	0	0	0	0	5	6	4	2	
		"    C (B)	0	0	0	0	0	0	2	1	
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	
		腺癌 A (MP)	0	0	0	0	6	8	6	4	
		"    B (MP)	0	0	0	0	0	0	1	2	
		"    C (MP)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		線維肉腫 (MP)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肉腫、子宮 (MM)		0	0	0	0	0	0	0	1	
	所見/検査動物数		73	80	80	78	79	78	79	80	
	大腿骨	骨肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		所見/検査動物数	75	80	78	78	79	79	79	80	
	骨 髄	悪性血管周皮腫 (MM)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		所見/検査動物数	74	80	79	79	78	78	79	80	
	鼻	線維腫、歯原性、骨形成性(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		皮下線維腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0
		骨腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚乳頭腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0
		歯牙腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌、硬口蓋(MP)		1	1	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌、鼻腔(MP)		1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌、部位記載なし(MP)		0	0	0	0	0	1	0	1
血管肉腫(MP)		0	0	0	0	1	0	0	0		
平滑筋肉腫(MP)		0	1	0	0	0	0	0	0		
悪性神経線維肉腫(MP)		1	0	0	0	0	0	0	0		
骨肉腫、頭蓋骨(MP)		1	0	0	0	1	0	0	0		
骨肉腫、鼻腔(MP)		0	1	1	0	0	0	0	0		
所見/検査動物数		73	79	79	78	77	77	78	80		
ハタゲ腺	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	所見/検査動物数	73	79	78	79	77	77	78	80		
膀 胱	移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1		

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)

(MM) : " (転移巣)

A : 少なくとも1つの腫瘍を有する場合

B : 少なくとも2つの腫瘍を有する場合

C : 少なくとも3つの腫瘍を有する場合

<次頁に続く>

「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。」

表 2-1 「腫瘍性病変(全動物)」(続き)

検査時	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500	
	臓器	全剖検動物数	80	80	80	80	80	79	79	80	
全動物	所見/検査動物数		79	80	80	80	-	-	-	-	
	精巣	間細胞(腺)腫(B)	2	3	2	2	-	-	-	-	
		血管腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-	
		中皮腫、鞘膜(B)	0	0	2	0	-	-	-	-	
		精のう癌(MM)	1	0	0	0	-	-	-	-	
	所見/検査動物数		74	79	78	76	-	-	-	-	
	精のう	腺癌(MP)	1	0	0	1	-	-	-	-	
		所見/検査動物数	-	-	-	-	79	78	78	80	
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		所見/検査動物数	-	-	-	-	76	78	78	80	
	子宮	血管肉腫(MP)	-	-	-	-	1	0	0	0	
		平滑筋肉腫(MP)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		肉腫(MP)	-	-	-	-	2	1	0	1	
		所見/検査動物数	-	-	-	-	78	77	78	80	
	腔	線維腫(B)	-	-	-	-	0	0	2	0	
		血管肉腫(MP)	-	-	-	-	0	0	1	0	
		肉腫(MP)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	所見/検査動物数		78	80	79	80	76	78	79	78	
	脂肪組織	血管腫、腸間膜(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		脂肪腫、縦隔部分(B)	0	0	0	1	1	0	1	1	
		所見/検査動物数	31	33	33	31	19	28	19	19	
	皮膚	背部皮下	線維腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		腹部皮下	線維腫(B)	0	3	0	0	0	0	0	0
		陰のう皮膚	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腹部皮下	平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		頭部皮膚	乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		背部皮膚	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
		腹部皮下	脂肪腫(B)	3	0	0	0	0	0	0	0
皮膚		扁平上皮癌(MP)	0	0	0	0	0	1	0	0	
背部		扁平上皮癌(MP)	1	0	0	0	0	0	0	0	
顔面部		扁平上皮癌(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	
背部皮下		線維肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮下		血管肉腫(MP)	1	0	0	2	0	0	0	0	
皮下		血管周囲細胞腫(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	
腹部皮下		平滑筋肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0	
背部		毛のう上皮腫(MP)	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍  
 (MP) : 悪性腫瘍 (原発性)  
 (MM) : " (転移巣)

<次頁に続く>



「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。」

表 2-1 「腫瘍性病変(全動物)」(続き)

検査時	性別			雄				雌			
	投与群 (ppm)			0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数			80	80	80	80	80	79	79
	所見/検査動物数			31	33	33	31	19	28	19	19
全動物	その他	腹部	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		尾部	神経線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		耳介	乳頭腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	1
		陰核腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腹部	基底細胞癌(MP)	0	0	0	1	1	1	0	3
		ジハル腺	扁平上皮癌(MP)	0	0	1	1	0	0	0	0
		肩部	腺癌、肺(MM)	0	0	0	0	1	0	0	0
		精のう	癌(MM)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腸間膜	血管肉腫、腎臓(MM)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腹膜	中皮腫(MM)	1	0	0	0	0	0	0	0
		全身性	悪性リンパ腫(MMC)	2	1	0	0	1	2	0	1
			組織球性肉腫(MMC)	1	1	1	1	1	1	0	1
		腫瘍数	良 性	57	77	56	59	88	85	80	82
			悪 性	19	16	17	14	17	18	13	16
	腫瘍総数			76	93	73	73	105	103	93	98
	担腫瘍動物数			55	60	59	54	60	64	55	60

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)

(MM) : " (転移巣)

(MMC) : " (多中心性)

— 記 —

悪性リンパ腫と組織球性肉腫は全身性腫瘍として纏めた。

「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。」

表 2-2 [腫瘍性病変(中間屠殺)]

検査時	性別		雄				雌				
	投与群(ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500	
臓器	全部検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	
	所見/検査動物数		9	9	10	10	10	10	10	10	
中間屠殺	下垂体	前葉腺腫(B)	0	2	1	0	0	0	1	0	
	腫瘍数		良 性	0	2	1	0	0	0	1	0
			悪 性	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍総数		0	2	1	0	0	0	1	0	
	担腫瘍動物数		0	2	1	0	0	0	1	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 2-3 [腫瘍性病変(最終屠殺)]

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	25	34	31	23	33	29	36	35
最終屠殺	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	1	1	0	1	1	0	0	0
		肝細胞癌(MP)	0	2	1	0	0	0	1	0
	腎臓	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		移行上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎細胞癌(MP)	0	0	1	1	1	0	0	0
		血管肉腫(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	肉腫、子宮(MM)	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	星状膠細胞腫(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性脳室上衣腫(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
	結腸	腺癌(MP)	0	0	0	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数		25	34	31	22	32	28	36	34
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	膵臓	島細胞腺腫(B)	4	7	4	2	0	2	4	0
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫(B)	3	3	0	1	2	0	0	0
		悪性褐色細胞腫(MP)	1	2	2	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		25	34	30	23	31	29	36	35
	下垂体	前葉腺腫(B)	13	19	11	14	23	19	19	22
		中間葉腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		25	34	31	23	33	29	36	35
	坐骨神経	神経線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		25	34	30	23	33	29	36	35
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	1	3	0	0	0	0	1
C細胞癌(MP)		2	2	2	0	0	0	1	1	
濾胞細胞腺腫(B)		1	2	1	0	0	0	0	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍  
(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)  
(MM) : " (転移巣)

<次頁に続く>

「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。」

表 2-3 [腫瘍性病変(最終屠殺)] (続き)

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	25	34	31	23	33	29	36	35
最終屠殺	所見/検査動物数		21	34	27	21	30	27	34	30
	胸腺	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	所見/検査動物数		18	25	26	21	33	29	36	34
	乳腺	腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	2
		線維腺腫 A (B)	0	0	0	0	12	10	11	11
		" B (B)	0	0	0	0	5	4	2	2
		" C (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 A (MP)	0	0	0	0	2	3	3	1
		" B (MP)	0	0	0	0	0	0	1	1
		" C (MP)	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (MP)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肉腫、子宮(MM)	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数		24	34	31	23	33	29	36	35
	大腿骨	骨肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		25	34	31	23	32	29	36	35
	鼻	皮下線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌、硬頭蓋(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌、部位記載なし(MP)	0	0	0	0	0	1	0	1
		骨肉腫、頭蓋骨(MP)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫、鼻腔 (MP)	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		25	34	31	23	-	-	-	-
	精巣	間細胞(腺)腫(B)	2	3	2	2	-	-	-	-
		血管腫(B)	0	0	0	0	-	-	-	-
		中皮腫、鞘膜(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	所見/検査動物数		-	-	-	-	33	29	36	35
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
子宮	肉腫(MP)	-	-	-	-	0	0	0	1	
所見/検査動物数		-	-	-	-	32	29	36	35	
腔	線維腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
所見/検査動物数		25	34	31	23	32	29	36	35	
脂肪組織	血管腫、腸間膜(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脂肪腫、縦隔部分(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)

(MM) : " (転移巣)

A : 少なくとも1つの腫瘍を有する場合

B : 少なくとも2つの腫瘍を有する場合

C : 少なくとも3つの腫瘍を有する場合

<次頁に続く>

「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。」

表 2-3 [腫瘍性病変(最終屠殺)] (続き)

検査時	性別			雄				雌				
	投与群 (ppm)			0	50	750	7500	0	50	750	7500	
	臓器	全剖検動物数		25	34	31	23	33	29	36	35	
最終屠殺	所見/検査動物数			25	34	31	23	32	29	36	35	
	皮膚	背部皮下	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腹部皮下	線維腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		腹部皮下	脂肪腫	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		陰のう皮膚	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腹部皮下	平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		頭部皮膚	乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		背部	扁平上皮癌(MP)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	腹部	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尾部		神経細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳介		乳頭腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	陰核腺		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹部		基底細胞癌(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	ジソナル腺		扁平上皮癌(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜		血管肉腫、腎臓(MM)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	全身性	組織球性肉腫(MMC)		0	1	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘍数		良性	31	44	24	24	47	39	39	42	
			悪性	5	8	12	4	4	4	7	6	
	腫瘍総数			36	52	36	28	51	43	46	48	
	担腫瘍動物数			21	29	24	17	26	24	24	29	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)

(MM) : " (転移巣)

(MMC) : " (多中心性)

— 記 —

組織球性肉腫は全身性腫瘍として纏めた。

「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。」

表 2-4 [腫瘍性病変(死亡・切迫殺)]

検査時	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500	
	臓器	全部検査動物数	45	36	39	47	37	41	34	35	
死亡・切迫殺	所見/検査動物数		45	36	39	47	37	40	33	35	
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		胆管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		肝細胞癌(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数		42	36	38	46	35	38	33	33	
	腎臓	尿細管腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	0	
		腎間葉腫(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	所見/検査動物数		43	36	39	47	36	40	33	35	
	肺	中皮腫、胸膜(MP)		0	0	0	1	0	0	0	0
		腎間葉腫(MM)		0	0	0	1	0	0	0	0
		中皮腫(MM)		0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫、鼻(MM)		0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌(MP)		0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌、乳腺(MM)		0	0	0	0	0	0	1	0
		基底細胞癌(MM)		0	0	0	0	0	0	0	2
		扁平上皮癌、皮膚(MM)		0	0	0	0	0	1	0	0
		所見/検査動物数		44	36	39	47	36	40	33	35
		心臓	腎間葉腫(MM)	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数		42	36	39	46	36	40	33	35	
	脳	星状膠細胞腫(MP)		0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性脳室上衣腫(MP)		0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫、鼻(MM)		0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		26	30	32	32	27	30	28	33	
	十二指腸	腺癌(MP)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数		27	30	31	31	27	30	28	33	
	直腸	肉腫、子宮(MM)		0	0	0	0	1	0	0	0
		所見/検査動物数		30	30	35	40	31	34	30	29
腸間膜リンパ節	腎間葉腫(MM)	0	0	0	1	0	0	0	0		
所見/検査動物数		39	33	35	44	33	36	32	32		
下顎リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0		

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍  
(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)  
(MM) : " (転移巣)

<次頁に続く>

「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。」

表 2-4 「腫瘍性病変(死亡・切迫殺)」(続き)

検査時	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	45	36	39	47	37	41	34	35
死亡・切迫殺	脾臓	島細胞腺腫(B)	2	0	3	3	0	2	0	2
		島細胞癌(MP)	1	0	1	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数		42	36	36	45	35	39	32	33
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		褐色細胞腫(B)	2	1	0	1	1	0	0	0
		神経節細胞腫(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫(MP)	3	0	0	0	0	0	0	0
		皮質癌(MP)	0	0	0	0	0	1	0	0
	所見/検査動物数		39	36	35	45	36	38	33	34
	下垂体	前葉腺腫(B)	18	23	27*	27	31	31	25	27
		悪性神経線維肉腫(MM)	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		31	34	37	43	35	38	32	35
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		C細胞癌(MP)	0	0	0	1	0	1	1	0
		濾胞細胞癌(MP)	1	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		26	29	33	32	31	29	30	30
	胸腺	腎間葉腫(MM)	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数		28	26	25	27	35	38	32	34
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
線維腺腫 A (B)		0	0	0	0	7	9	7	7	
" B (B)		0	0	0	0	0	2	2	0	
" C (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	
線維腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
腺癌 A (MP)		0	0	0	0	4	5	3	3	
" B (MP)		0	0	0	0	0	0	0	1	
" C (MP)	0	0	0	0	0	0	0	1		
所見/検査動物数		40	36	37	45	36	40	33	35	
骨髄	悪性血管周皮腫(MM)	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

(MP) : 悪性腫瘍(原発性)

(MM) : 悪性腫瘍(転移巣)

A : 少なくとも1つの腫瘍を有する場合

B : 少なくとも2つの腫瘍を有する場合、

C : 少なくとも3つの腫瘍を有する場合

<次頁に続く>

「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。」

表 2-4 [腫瘍性病変(死亡・切迫殺)] (続き)

検査時	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	750	7500	0	50	750	7500
	臓器	全剖検動物数	45	36	39	47	37	41	34	35
死亡・切迫殺	所見/検査動物数		39	36	38	46	36	39	33	35
	鼻	線維腫、歯源性、骨形成性 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		歯牙腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌、硬頭蓋 (MP)	1	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌、鼻腔 (MP)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (MP)	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (MP)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性神経線維肉腫 (MP)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫、頭蓋骨 (MP)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨肉腫、鼻腔 (MP)	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		38	35	38	45	34	38	32	35
	ハタゲ腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		38	35	37	46	34	38	32	35
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数		44	36	39	47	-	-	-	-
	精巣	間細胞 (腺) 腫 (B)	0	0	0	0	-	-	-	-
		血管腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
		中皮腫、鞘膜 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
		精のう癌 (MM)	1	0	0	0	-	-	-	-
	所見/検査動物数		39	36	38	47	-	-	-	-
	精のう	腺癌 (MP)	1	0	0	1	-	-	-	-
	所見/検査動物数		-	-	-	-	34	39	32	35
	子宮	血管肉腫 (MP)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (MP)	-	-	-	-	0	1	0	0
		肉腫 (MP)	-	-	-	-	2	1	0	0
	所見/検査動物数		-	-	-	-	35	38	32	35
腔	線維腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	血管肉腫 (MP)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	肉腫 (MP)	-	-	-	-	0	0	0	1	
所見/検査動物数		43	36	38	47	34	39	33	34	
脂肪組織	脂肪腫、縦隔部分 (B)	0	0	0	1	0	0	1	1	
	脂肪腫、腹部 (B)	1	0	0	0					

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

(B) : 良性腫瘍

(MP) : 悪性腫瘍(原発性)

(MM) : 悪性腫瘍(転移巣)

<次頁に続く>



「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。」

表 2-4 [腫瘍性病変(死亡・切迫殺)] (続き)

検査時	性別			雄				雌					
	投与群 (ppm)			0	50	750	7500	0	50	750	7500		
	臓器	全部検動物数		45	36	39	47	37	41	34	35		
死亡・切迫殺	所見/検査動物数			18	17	12	16	10	14	8	8		
	皮膚	背部皮下	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		腹部皮下	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	背部皮膚	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
		腹部皮下	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	皮膚	扁平上皮癌(MP)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		顔面部	扁平上皮癌(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	皮膚	背部皮下	線維肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		皮下	血管周囲細胞腫(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	皮膚	皮下	血管肉腫(MP)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	
		腹部皮下	平滑筋肉腫(MP)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	背部	毛のう上皮腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		所見/検査動物数			18	17	12	16	10	14	8	8	
	その他	肩部	腺癌、肺(MM)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
			基底細胞癌(MP)	0	0	0	0	1	1	0	2	0	
		精のう	癌(MM)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		ジソナル腺	扁平上皮癌(MP)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		腹膜	中皮腫(MP)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	全身性	組織球性肉腫(MMC)		1	0	1	0	1	1	0	1	1	
		悪性リンパ腫(MMC)		2	1	0	0	1	2	0	1	1	
				良 性		26	31	31	35	41	46	40	40
				悪 性		14	8	5	10	13	14	6	10
				腫瘍総数		40	39	36	45	54	60	46	50
				担腫瘍動物数		34	29	34	37	34	40	30	31

Fisher 確定検定 \*: p<0.05

- (B) : 良性腫瘍  
(MP) : 悪性腫瘍 (原発性)  
(MM) : " (転移巣)  
(MMC) : " (多中心性)

— 記 —

悪性リンパ腫と組織球性肉腫は全身性腫瘍として纏めた。

「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。」

## 7. 繁殖毒性及び催奇形性

ラットを用いた繁殖試験

(資料-14)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1986年 [米国 GLP 対応]

(本試験は慢性毒性/発がん性試験：資料-13 との併用試験である。)

検体の純度： % (1983年 5月 16日～1983年 8月 2日)

% (1983年 8月 3日～1984年 4月 13日)

試験動物：Cr1:CD<sup>®</sup> (SD)BR ラット 1群雌雄各 20匹 投与開始時 5週齢

試験期間：1983年 5月 16日～1984年 4月 13日

投与期間：P 世代；投与開始から F<sub>1b</sub> 児離乳時(217日間)

F<sub>1b</sub> 世代；離乳時から F<sub>2b</sub> 児離乳時

投与方法：検体を 50、750 及び 7500ppm の濃度で飼料に混入し摂食させた。

方法及び試験項目：

交配及び出産の確認；交配期間中、毎日臍栓の有無を調べ、交配を確認した。新生児出産の確認のため毎日 2回母動物を検査した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、哺育及び離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{分娩した雌の匹数}}{\text{交配に用いた雌の総数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児を出産した雌の匹数}}{\text{分娩した雌の匹数}} \times 100$$

$$\text{出産時における児の生存率} = \frac{\text{出産時の生存児数}}{\text{産児数}} \times 100$$

$$0\sim 4 \text{ 日間における児の生存率} = \frac{\text{生後 4 日における生存児数}}{\text{出産時の生存児数}} \times 100$$

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

$$\begin{array}{l} 1\sim 4 \text{ 日間における} \\ \text{児の生存率} \end{array} = \frac{\text{生後 4 日における生存児数}}{\text{生後 24 時間時の生存児数}} \times 100$$

$$\text{離乳率} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{生後 4 日目に調整した児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率} = \frac{\text{離乳した雌の腹数}}{\text{分娩した雌の腹数}} \times 100$$

臓器重量； F<sub>2</sub> 児の各群雌雄各 10 匹について肝臓、脳、腎臓及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

病理組織学的検査；上記の臓器重量を測定した動物を対象として以下の臓器について病理標本を作製し鏡検した。

腎臓、肝臓、気管、心臓、肺、脳、眼球、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(角、体部、頸部)、膈、骨、骨髓(胸骨)、脾臓、胸腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、甲状腺、上皮小体、膀胱及び肉眼的異常部位

概要を次頁の表にまとめた。

「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。」

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育(投与開始後 97日)	慢性毒性・発がん性試験の各投与群から雌雄各20匹を選抜	体重・摂餌量を週1回測定
	交配(15日)	雌雄1対1で交配。交尾は陰栓の有無で確認。	
F1a	妊娠 出産		出産状況の観察 出産後1、4、12及び21日目に生存児数、死亡児数の調査。 出産後24時間目及び4日目に同腹生存児総体重測定
	哺育(21日)	出産後4日目に各同腹児数を10匹に調整	同腹児総体重測定
	離乳	屠殺	全生存児の個別別体重測定及び性別調査
F1b	交配(15日)	全F1a同腹児の離乳後10日目に再び交配	
	妊娠 出産		(F1a世代に準ずる)
	哺育(21日) 離乳	(F1a世代に準ずる) 各群離乳児雌雄20匹を無作為に選抜 P世代を慢性毒性・発がん性試験にもどす。(217日目)	(F1a世代に準ずる) (F1a世代に準ずる) (F1a世代に準ずる)
	生育(90日)		体重、摂餌量、食餌効率及び平均検体摂取量を測定
F2a	交配(15日)	(P世代に準ずる)	
	妊娠 出産		(F1a世代に準ずる)
	哺育(21日) 離乳	(F1a世代に準ずる) 屠殺	(F1a世代に準ずる) (F1a世代に準ずる)
	交配(15日)	(P世代に準ずる)	
F2b	妊娠 出産		(F1a世代に準ずる)
	哺育(21日) 離乳	(F1a世代に準ずる) F1b、F2b屠殺	(F1a世代に準ずる) (F1a世代に準ずる) F2bの各群雌雄10匹について病理組織学検査

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

世代		親: P 児: F1a				親: P 児: F1b					
投与量 ppm		対照群	50	750	7500	対照群	50	750	7500		
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20		
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20		
死亡率	雄	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20		
	雌	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20		
親動物	児動物離乳時体重(g)	312.1(20.5)	303.8(33.0)	229.8(30.5)	293.2(25.3)	336.7(23.4)	313.0(33.6)	339.9(25.8)	322.6(26.9)		
	妊娠率	80.0	80.0	85.0	80.0	75.0	68.4	85.0	70.0		
	出産率	100.0	100.0	100.0	93.8	100.0	100.0	100.0	100.0		
	哺育率	100.0	100.0	100.0	87.5	93.3	100.0	100.0	100.0		
	平均同腹児数	12.6(3.2)	12.4(2.4)	12.6(2.4)	12.7(2.1)	13.3(3.5)	13.2(3.1)	12.7(3.0)	13.0(2.2)		
児動物	平均同腹新生児数	12.4(3.1)	12.3(2.4)	12.5(2.3)	11.8(3.9)	13.1(3.4)	12.8(2.9)	12.5(2.9)	12.7(2.1)		
	生存率: 0日	98.8(3.8)	98.8(3.8)	99.0(2.6)	99.1(2.4)	93.0(25.0)	98.1(4.4)	97.4(4.7)	98.1(4.9)		
		0~4日	99.3(2.9)	96.3(5.3)	99.5(2.0)	92.0(25.6)	98.1(3.3)	97.7(6.6)	99.7(1.4)	99.1(2.3)	
		1~4日	100.0(0.0)	98.5(4.3)	99.5(2.0)	99.6(1.7)	98.9(2.8)	99.5(1.9)	99.7(1.4)	100.0(0.0)	
	同腹生存: 24時間	児数 4日	12.3(3.2)	12.0(2.5)	12.5(2.3)	11.3(4.7)	12.9(3.3)	12.5(2.6)	12.5(2.9)	12.6(1.9)	
		4日目調整	9.4(1.8)	9.8(0.7)	9.8(1.0)	8.8(2.9)	9.5(1.6)	9.7(1.1)	9.5(1.3)	9.9(0.3)	
		12日	9.4(1.8)	9.8(0.7)	9.8(1.0)	8.8(2.9)	8.8(2.9)	9.7(1.1)	9.5(1.3)	9.9(0.4)	
		21日	9.4(1.8)	9.8(0.7)	9.8(1.0)	8.7(3.4)	8.8(2.9)	9.6(1.1)	9.5(1.3)	9.9(0.4)	
		21日	雄	4.7(1.2)	5.1(1.2)	4.8(1.6)	4.3(1.9)	4.5(1.7)	4.8(0.6)	4.6(1.5)	5.1(0.9)
			雌	4.7(1.1)	4.7(1.5)	5.0(1.4)	4.4(1.9)	4.3(1.6)	4.8(1.1)	4.9(1.0)	4.8(1.0)
	離乳率	100.0(0.0)	100.0(0.0)	100.0(0.0)	99.3(2.7)	93.3(25.8)	99.2(2.8)	100.0(0.0)	99.3(2.7)		
	同腹生存児: 24時間	体重(g) 4日	6.8(0.7)	6.8(0.7)	7.1(0.8)	6.8(0.5)	6.7(0.9)	6.6(0.8)	6.9(0.5)	6.8(0.7)	
		4日目調整	9.7(1.1)	10.2(1.2)	10.0(1.6)	9.6(1.0)	9.6(1.9)	10.1(1.5)	10.1(0.9)	9.7(1.2)	
		21日	雄	9.8(1.1)	10.2(1.2)	10.0(1.6)	9.7(1.8)	9.7(1.8)	10.1(1.5)	10.2(0.9)	9.7(1.2)
			雌	50.3(5.5)	49.2(7.2)	48.8(5.4)	50.4(4.9)	50.4(4.9)	48.3(3.8)	52.1(4.3)	48.1(5.2)
21日		47.0(3.5)	46.4(7.4)	46.7(5.3)	47.6(6.2)	47.6(6.2)	47.4(3.3)	49.4(3.2)	46.0(5.4)		
同腹生存児: 24時間	81.9(17.7)	81.3(15.4)	86.9(11.3)	87.3(8.6)	84.0(17.1)	82.1(15.3)	84.6(16.7)	84.5(8.9)			
総体重(g) 4日	116.8(24.8)	118.6(20.9)	122.4(17.9)	120.8(7.4)	117.6(23.3)	122.8(19.3)	123.9(23.8)	120.4(10.2)			
	4日目調整	91.3(17.1)	99.1(12.5)	96.7(12.6)	95.9(8.7)	89.0(12.4)	96.8(11.1)	96.3(11.6)	96.4(10.5)		

\* : Mann-Whitney の U 検定 (P<0.05)

( ): 標準偏差

「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。」

世代		親: F1b				親: F1b					
投与量 ppm		対照群	50	750	7500	対照群	50	750	7500		
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20		
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20		
親動物	一般状態	雄	—	—	—	—	—	—	—		
		雌	—	—	—	—	—	—	—		
	死亡率	雄	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	
		雌	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	
	体重増加量(g) (投与後 88 日)	雄	529.9(53.2)	541.2(44.6)	539.4(38.9)	524.2(25.8)					
		雌	262.1(28.4)	272.2(24.2)	269.7(27.0)	278.5(28.3)					
	体重(g) (0~88 日)	雄	416.3(51.3)	434.1(36.8)	429.7(39.2)	416.6(26.1)					
		雌	164.7(23.1)	177.1(22.7)	174.4(23.8)	182.8(26.2)					
	児動物離乳時体重(g)		307.7(23.9)	317.7(23.1)	302.3(23.0)	308.8(29.1)	334.8(21.7)	345.8(21.2)	343.5(20.5)	342.8(28.8)	
	平均摂餌量(g)	雄	25.1	27.0	26.8	25.9					
		雌	18.9	19.1	18.5	19.0					
	平均食餌効率 (体重増加 g/摂餌量 g)	雄	0.189	0.183	0.182	0.183					
		雌	0.099	0.105	0.107	0.109					
	平均検体摂取量 (mg/kg) (0~88 日)	雄	0	3.7	55	541					
		雌	0	4.5	66	656					
	妊娠率		95.0	85.0	85.0	80.0	90.0	78.9	80.0	80.0	
出産率		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
哺育率		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
児動物	平均同腹児数		13.2(2.3)	12.8(4.1)	13.5(1.8)	12.4(2.9)	13.4(2.6)	12.3(5.2)	14.8(2.1)	13.4(1.8)	
	平均同腹新生児数		13.1(2.3)	12.6(4.0)	13.4(1.7)	12.1(2.8)	13.0(2.5)	11.7(5.3)	14.8(2.2)	13.2(1.7)	
	生存率: 0 日		99.6(1.6)	98.9(2.5)	99.6(1.5)	98.3(5.0)	97.5(6.5)	95.4(12.5)	99.5(1.5)	98.3(3.9)	
		0~4 日	99.7(1.4)	98.8(3.5)	100.0(0.0)	99.2(2.2)	99.1(2.6)	97.5(4.6)	97.7(5.0)	100.0(0.0)	
		1~4 日	99.7(1.4)	99.6(1.6)	100.0(0.0)	99.6(1.7)	99.5(2.1)	99.2(2.1)	98.4(3.8)	100.0(0.0)	
	同腹生存児数: 24 時間	4 日	13.1(2.3)	12.5(4.0)	13.4(1.7)	12.1(2.7)	12.9(2.5)	11.5(5.4)	14.6(2.1)	13.2(1.7)	
		4 日目調整	13.1(2.2)	12.5(3.9)	13.4(1.7)	12.0(2.7)	12.9(2.5)	11.4(5.2)	14.4(2.1)	13.2(1.7)	
		12 日	9.9(0.3)	9.2(1.9)	10.0(0.0)	9.5(1.4)	9.8(0.7)	8.3(2.8)*	9.9(0.3)	9.9(0.3)	
		21 日	9.9(0.3)	9.2(1.9)	9.9(0.2)	9.5(1.4)	9.8(0.7)	8.3(2.8)*	9.9(0.3)	9.9(0.3)	
		21 日	雄	4.9(1.0)	4.4(1.6)	5.0(0.6)	5.4(1.0)	4.8(0.6)	4.4(1.5)	5.1(0.8)	4.8(0.9)
			雌	5.0(0.9)	4.8(1.2)	4.9(0.6)	4.1(1.4)	5.0(0.5)	3.9(1.6)*	4.9(0.6)	5.2(0.9)
	離乳率		100.0(0.0)	100.0(0.0)	99.4(2.4)	100.0(0.0)	100.0(0.0)	100.0(0.0)	100.0(0.0)	100.0(0.0)	
	同腹生存児体重 24 時間 (g)	4 日	6.8(0.7)	6.8(0.8)	6.6(0.6)	7.2(0.6)	7.0(0.9)	6.8(0.8)	6.5(0.6)	6.9(0.7)	
		4 日目調整	9.9(1.2)	10.0(1.7)	9.7(0.9)	10.3(1.2)	10.0(1.6)	10.2(1.7)	9.4(1.0)	9.9(0.9)	
		21 日	雄	49.0(4.0)	51.6(7.5)	50.4(3.7)	50.8(4.9)	51.7(4.3)	53.0(6.0)	52.3(2.7)	52.2(4.4)
			雌	47.1(4.3)	49.1(6.6)	48.1(3.1)	49.1(4.2)	49.5(4.4)	51.8(5.9)	50.9(2.8)	49.8(4.2)
同腹生存児 24 時間 総体重(g)		4 日	88.3(11.3)	82.0(20.4)	87.9(9.3)	85.4(17.1)	89.5(13.7)	74.8(31.1)	93.8(11.5)	91.0(11.6)	
	4 日目調整	128.0(16.5)	119.4(27.9)	129.2(14.0)	121.7(23.4)	126.2(19.0)	108.4(41.9)	132.8(14.4)	129.3(14.6)		
	4 日目調整	99.0(11.0)	89.9(12.5)*	97.8(8.1)	97.2(11.4)	98.1(16.0)	79.9(22.1)*	93.0(8.7)	97.9(8.0)		
F2b 離乳児最終体重 (g)	雄					56.3(5.1)	60.6(10.5)	64.4(4.7)	60.5(7.1)		
	雌					58.7(6.5)	57.2(4.9)	57.5(6.2)	55.4(4.4)		
F2b 離乳児臓器重	雄					—	—	—	—		
	雌					—	—	—	—		
F2b 離乳児臓器重 対体重比	雄					—	—	—	—		
	雌					—	—	—	—		
F2b 離乳児病理組 識学的検査	雄					—	—	—	—		
	雌					—	—	—	—		

\* : Mann-Whitney の U 検定 (P<0.05)

( ): 標準偏差

— : 著変を認めず

「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。」

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

病理学的検査のために剖検した F<sub>2</sub> 離乳児においては、検体投与に起因すると思われる肉眼的病変及び組織学的変化は認められず、臓器重量にも有意差は認められなかった。

以上の結果より 2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、母動物及び児動物に対して、最高投与量の 7500 ppm においても検体に起因すると思われる影響は何ら認められなかったため、本試験における最大無作用量は 7500 ppm と判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

ラットを用いた繁殖試験

(資料-14-2)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1989年[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Cr1:CD<sup>0</sup>BR 系ラット、1群雌雄各30匹、投与開始時約8週齢

投与期間： F<sub>0</sub>世代；投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時まで70日  
F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの105日間

試験期間： 1988年1月11日～同年9月25日

投与方法： 検体を250、7500及び20000 ppm含有した飼料を自由摂食させた。

方法及び試験項目：概要を下記の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は、雌雄1対1で7日間同居させ、膣栓及び精子により交尾を確認した。膣栓が認められた時点を妊娠0日目とみなした。妊娠の確認は触診及び出産をもって行なった。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠及び哺育時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{同居させた動物数}} \times 100$$

$$\text{受精率} = \frac{\text{出産した同腹児数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100$$

(%)



「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{少なくとも 1 匹以上の生存児を出産した雌動物数}}{\text{同腹児を出産した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{生存産児率 (\%)} = \frac{\text{総生存産児数}}{\text{総出産児動物数}} \times 100$$

$$\text{生存率 (0~4 日) (\%)} = \frac{\text{哺育 4 日目 (調整前) の総生存児動物数}}{\text{総生存産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率 (\%)} = \frac{\text{離乳時 (産後 21 日目) の総生存児動物数}}{\text{哺育 4 日目 (調整後) の総生存児動物数}} \times 100$$

$$\text{離乳時生存率 (\%)} = \frac{\text{離乳同腹数}}{\text{出産同腹数}} \times 100$$

病理組織学的検査：

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代親ラット；以下の組織について、病理標本を作成し検鏡した。

精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼、下垂体及び肉眼的病変部

F<sub>2</sub>世代離乳児；以下の組織について、病理標本を作成し検鏡した。

胸腺、脾臓、骨髄、腸間膜リンパ節、心臓、気管支、肺、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸及び回腸)、大腸(結腸、盲腸及び直腸)、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、脳、眼、骨(胸骨)及び全ての肉眼的病変部位

また、胸腺、脾臓、心臓、肺、肝臓、腎臓及び精巣の重量を測定し、相対臓器重量(対体重比)を算出した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育(10週) 交配(2週)	雌雄 1対1 で交配。 交尾は陰栓の有無によって 確認(妊娠0日目)	体重、摂餌量を週1回測定した。 交配状況の観察
	妊娠(3週)		妊娠 0、7、14 及び21 日目に 体重、摂餌量(21 日目は測定せ ず)を測定。
	出産..... 哺育(3週)	出産後 4 日目各同腹児数を 無作為に 1 腹当り 8 匹に調整 (可能な限り雌雄各 4 匹)測定。	出産状況の観察 同腹新生児数・死産児数、性別 外表異常及び同腹生存児体重の
	産後 0 日目、7 日目及び 14 日 目に同腹児数及び体重を測定した また離乳時(21 日目)に各児動 物の体重を測定した。新生児に ついての異常の検査。 途中死亡、哺育 4 日目及び 21 日 目の離乳児動物(継代用を除く の肉眼的病理検査の実施。		
..... F <sub>1</sub>	..... 離乳.....	..... 継代用の各群雌雄 30 匹ずつを 無作為に選抜	..... 雌雄生存親ラットの眼科学的 検査を実施。また、対照群及び最 高投与群について病理組織学的 検査。継代用以外の児動物を屠 殺し、肉眼的病理検査。
F <sub>1</sub>	生育(15週) 交配(2週) 妊娠(3週)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)
	出産..... 哺育(3週)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
..... F <sub>2</sub>	..... 離乳..... ..... 生育	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)..... .....	..... 離乳後、屠殺し、各群雌雄 10 匹 ..... ずつを対象に病理組織学的検査 ..... 全ての F <sub>2</sub> 世代児動物を屠殺し、 病理組織学的検査を実施。

「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。」

結果：

世代		親:F <sub>0</sub> 児:F <sub>1</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2</sub>			
投与量(ppm)		対照群	250	7500	20000	対照群	250	7500	20000
動物数	雄	各 30	各 30	各 30	各 30	各 30	各 30	雄 30	各 30
	雌							雌 29	
親動物	一般状態	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重変化								
	雄 交配前期間 <sup>a</sup>	325.4	324.7	312.7	325.2	555.0	548.2	528.5	511.2*
	交配期間 <sup>b</sup>	16.4	22.8	20.4	21.2	37.3	43.3	37.7	36.6
	交配後期間 <sup>c</sup>	53.0	50.0	52.6	58.9	12.8	14.1	14.0	10.5
	雌 交配前期間 <sup>a</sup>	120.3	118.5	127.9	112.6	254.7	258.0	253.0	242.2
	妊娠期間 <sup>e</sup>	138.8	141.5	140.7	133.5	133.9	124.8	123.4	132.3
	哺育期間 <sup>e</sup>	-15.3	-28.8	-22.4	-24.8	-20.7	-3.7	-2.7	-7.5
	摂餌量(1日当り)								
	雄 交配前期間	26.4	26.3	25.4	27.3	27.3	27.4	26.5	26.4
	交配後期間	24.5	25.4	24.5	26.7*	29.9	30.5	29.0	28.4
	雌 交配前期間	17.6	17.4	17.7	17.9	19.1	19.4	19.4	19.4
	妊娠期間	22.0	23.1	21.1	22.2	23.6	23.8	22.9	23.8
	検体摂取量 (mg/kg)								
	雄 交配前期間 <sup>a</sup>	0	14.5	426.6	1201.0	0	19.5	594.8	1589.5
	交配後期間 <sup>c</sup>	0	10.2	300.0	845.7	-	-	-	-
	雌 交配前期間 <sup>a</sup>	0	17.1	515.3	1404.5	0	22.3	694.9	1874.0
	妊娠期間 <sup>d</sup>	0	16.5	475.3	1315.4	0	16.8	511.6	1424.2
	眼科学的検査	☆	☆	☆	/	/	/	/	/
	臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
	肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
	病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
	交尾率 (%)	93.3	100.0	96.7	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0
	妊娠率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	妊娠期間(日)	22.1	22.0	22.0	22.0	22.2	22.2	22.4	22.3
受精率 (%)	78.6	86.7	72.4	83.3	86.2	76.7	79.3	96.7	
哺育率 (%)	95.5	99.0	100.0	100.0	99.5	100.0	98.9	100.0	
児動物	同腹出産児数	12.9	13.2	14.3	13.5	13.1	12.6	13.0	13.1
	同腹新生児数	12.7	12.8	14.1	13.2	13.0	12.3	12.6	12.9
	性比(雌/雄)	6.3/6.6	6.9/6.3	7.5/7.1	6.8/6.6	7.3/5.8	6.4/6.2	5.9/7.1*	6.2/6.9
	同腹生存児数								
	4日	12.7	12.7	13.9	13.1	13.0	12.1	12.5	12.6
	4日目調整	7.9	7.9	8.0	8.0	7.8	7.6	7.7	7.9
	7日	7.5	7.8	8.0	8.0	7.8	7.6	7.7	7.9
14日	7.5	7.8	8.0	8.0	7.8	7.6	7.7	7.9	
21日	7.5	7.8	8.0	8.0	7.8	7.6	7.7	7.9	

「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。」

世代		親 : F <sub>0</sub>				親 : F <sub>1</sub>			
投与量(ppm)		対照群	250	7500	20000	対照群	250	7500	20000
動物数	雄	各 30	各 30	各 30	各 30	各 30	各 30	雄 30	各 30
	雌							雌 29	
児動物	生存産児率 (%)								
	0 日	98.5	97.3	98.6	97.6	98.9	96.7	97.2	98.2
	生存率 0 ~4 日	99.7	99.0	98.2	99.4	99.7	99.0	98.6	98.0*
	同腹生存児体重(g)								
	0 日	6.6	6.5	6.3*	6.4	6.5	6.1	6.5	6.5
	4 日	10.6	10.6	9.9	10.3	10.2	9.6	10.3	10.2
	4 日目調整	10.6	10.6	10.0	10.3	10.2	9.6	10.3	10.3
	7 日	17.5	17.2	16.5*	16.8	16.6	14.9*	16.3	16.3
	14 日	35.3	34.8	33.6*	33.5*	33.3	30.6*	32.1	31.7
	21 日	56.3	54.6	52.9	52.4	52.1	49.6	52.4	51.8
	離乳時生存率 (%)	95.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	臓器重量	—	—	—	—	—	—	↑	↑
	肉眼的病理検査	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	

\* : 対照群と比較して有意差あり、p = 0.05 ( )

a : F<sub>0</sub> 0~70 日間、F<sub>1</sub> 0 ~105 日間

b : F<sub>0</sub> 70 ~84 日間、F<sub>1</sub> 105~133 日間

c : F<sub>0</sub> 84 ~119 日間、F<sub>1</sub> 133~140 日間

d : 0~14 日間

e : 0~21 日間

— : 著変は認められず

☆ : 対照群及び 250 ppm 投与群の 1 匹、7500 ppm 投与群の雄 1 匹、線型局所性網膜障害が認められた。

↑ : 平均相対肝臓重量が対照群と比較して有意に高い p<0.05 (Dunnett 検定)

申請者注 : F<sub>0</sub> 世代の検体摂取量については、平均値の平均値。

3 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、F<sub>1</sub> 世代同腹児の 7500 及び 20000 ppm 投与群で一時的な体重減少、また、F<sub>1</sub> 世代親雄ラットの 7500 及び 20000 ppm 投与群でも一時的な体重の減少が認められたがその他の群では、投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量において F<sub>2</sub> 世代離乳児の 7500 及び 20000 ppm 投与群において、平均相対肝臓重量に有意差が見られたが、検体投与に関連したものではないと考えられた。また病理組織学的検査及び眼科学的検査において、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤を投与した時の雌雄ラットの母動物及び児動物に対する最大無作用量は 250ppm (F<sub>0</sub>: ♂14.5 mg/kg/day、♀17.1 mg/kg/day、F<sub>1</sub>: ♂19.5 mg/kg/day、♀22.3 mg/kg/day) と判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

## ラットにおける催奇形性試験

(資料-15)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1984年 [米国 GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Cr1:CD(SD)BR 系ラット(雄 13 週齢、雌 9 週齢)  
1 群妊娠ラット 25 匹

試験期間： 1983 年 8 月 22 日～1983 年 9 月 16 日

方 法：検体をコーンオイルに懸濁し、50、500 及び 2000 mg/kg の投与レベルで妊娠後 7 日目から 16 日目までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。  
投与量設定のため予備試験を実施し、その結果を参考とした。  
なお、対照群にコーンオイルを同様に投与した。

### 試験項目：

母体；一般状態及び生死を毎日観察し、体重(到着日、交配前、妊娠 1、6～17 及び 21 日)及び摂餌量(隔日)を測定した。妊娠 21 日目に開腹して肝臓重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児、吸収胚の数及び位置を検査した。

生存胎児；性別、体重、外表異常、骨格異常及び内臓異常の検査を行なった。

結 果：母動物に対する影響はいずれの投与群においても認められなかった。胎児動物に対する影響としては 2000 mg/kg 投与群において平均体重が対照群に比し減少し、また、骨格変異として腰肋骨と胸骨分節の化骨不全の発現頻度の上昇が認められた。他の有意差の観察された項目は、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体投与に起因すると思われる奇形は全く認められなかった。次頁に結果の表を示す。

「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。」

投与群(mg/kg/日)		対 照	50	500	2000
1 群当りの動物数		25 <sup>a)</sup>	25	25	25
一般状態		—	—	—	—
死亡率(数)		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体重変化		—	—	—	—
妊娠率(数)		100(25)	80.0(20)	92.0(23)	100(25)
摂餌量		—	—	—	—
肝臓重量		—	—	—	—
着床所見	平均黄体数	14.8	16.9	15.8	15.4
	平均着床数	13.4	14.2	14.3	13.8
	平均生存胎児数	12.7	13.7	13.6	13.3
	平均胎児死亡率	4.9	3.1	4.4	3.9
	平均吸収胚数	0.7	0.5	0.7	0.5
	全胎芽の吸収のみられた腹数	0	0	0	0
	平均体重(g)	3.6	3.4*	3.5	3.5*
性別	雄(一腹平均匹数)	5.8	7.4	6.8	6.2
	雌( " )	6.8	6.3	6.8	7.2
奇 形	保有腹数	5	7	3	3
	総奇形児数	8	7	6	3
	平均奇形児率(%±S. E. M.)	2.4±1.10	2.7±0.86	1.9±1.14	0.9±0.05
	変 異				
保有腹数	保有腹数	24	20	23	25
	総変異児数	148	165	205	215
	平均変異児率(%±S. E. M.)	51.1±4.69	61.0±4.73	65.3±4.99*	64.2±4.81
	①発生の変異				
保有腹数	保有腹数	22	19	20	24
	総変異児数	62	68	68	86
	平均奇形児率(%±S. E. M.)	19.6±2.59	26.4±4.71	22.0±3.12	26.0±3.00
主な骨格変異:					
腰肋骨(児数/腹数)		6/2	5/3	10/7	16/8*
②発育遅延による変異					
保有腹数	保有腹数	22	20	2	24
	総変異児数	121	141	174	182
	平均奇形児率(%±S. E. M.)	42.7±5.77	52.4±5.88	55.1±5.69	54.5±5.46
主な骨格変異:					
胸骨分節の化骨不全		88/20	121/19	145/20	156/23*
舌骨の化骨不全(児数/腹数)		14/9	23/12	35/15*	31/17*

注) a) 1 匹の親動物について投与上の過失があったため、この動物に関するデータを評価から除外した。

-: 特記すべき変化のないことを示す。

\*: 対照群と比較して統計学的有意差あり、 $p \leq 0.05$

一元配置分散分析及び Dunnett 検定; 母動物体重、体重変化、摂餌量、肝臓重量  
Cochran-Armitage 検定及び Fisher 確定検定; 妊娠率、臨床症状の出現頻度  
Jonckheere 検定及び Mann-Whitney の U 検定; 奇形または変異を有する胎児数

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの最大無作用量は母体に対して 2000 mg/kg/日、胎児に対して 500mg/kg/日であり、催奇形性は陰性であると判断される。

[申請者注]

EPA による本試験の母体、胎児、胚及び催奇形性 NOEL は 1320mg/kg/日と記載されているが、これは本試験の分析において不均一であった検体濃度の最低値 (66%) を用いて、影響のみられなかった最高用量 (2000mg/kg/日) の濃度補正を行い算出した値である。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

#### ウサギにおける催奇形性試験

(資料-16)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1985年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランド ホワイト種ウサギ(雄約 10 ヶ月齢、雌約 7 ヶ月齢)  
1 群妊娠ウサギ 20 匹(対照群は 22 匹)

試験期間： 1985 年 4 月 23 日～1985 年 5 月 24 日

方 法：検体を 0.5%メチルセルローズ水溶液に懸濁し、30、300 及び 1500 mg/kg の投与レベルで妊娠後 7 日目から 19 日目までの 13 日間毎日 1 回経口投与した。投与量設定のため予備試験を実施し、その結果を参考とした。

なお、対照群に 0.5%メチルセルローズ水溶液を同様に投与した。

試験項目：

母 体；一般状態及び生死を妊娠 0 ～29 日の間毎日観察し、体重(妊娠 0、7、10、13、16、20、24 及び 29 日に毎日 1 回)及び摂餌量(妊娠 0～29 日に毎日 1 回)を測定した。妊娠 29 日目に開腹し、子宮及び肝臓の重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児、吸収胚の数及び位置を検査した。

生存胎児；性別、体重、外表異常、骨格異常及び内臓異常の検査を行なった。

結 果：母動物の 1500 mg/kg 投与群において、自然死(2 匹)、流産(1 匹)、体重増加抑制(妊娠 7～16 日)、体重減少(妊娠 16～20 日)、飼料摂取量減少(妊娠 13～24 日)及び全胎芽の吸収が認められた。その他には検体投与による影響は、いずれの群でも認められなかった。胎児動物においては、1500 mg/kg 投与群の平均体重が低く、雌については対照群と有意差が認められた。胎児動物の奇形及び変異の出現頻度に関しては対照群と薬剤投与群との間に有意差は認められなかった。

次頁に結果の表を示す。

「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。」

投与群(mg/kg/日)		対 照	30	300	1500	
1群当りの動物数		22	20	20	20	
母動物	一般状態	—	—	—	赤色分泌物	
	死亡率(数)	0(0)	0.5(1) <sup>1)</sup>	0(0)	10.0(2) <sup>2)</sup>	
	体重変化	—	—	—	妊娠7~16日 増加抑制	
	流産	0	0	0	妊娠16~20日 減少	
	妊娠率(数)	63.6(14)	50.0(10)	75.0(15)	1	
	摂餌量	—	—	—	55.0(11)	
	肝臓重量	—	—	—	妊娠13~24日 減少	
	着床	平均黄体数	11.1	10.4	9.3*	11.0
	床	平均着床数	5.3	5.3	4.3	5.7
	所見	平均生存胎児数	4.8	4.5	4.1	5.5
	平均胎児死亡率	0	0	0	0	
	平均吸収胚数	0.5	0.8	0.3	0.2	
	全胎芽の吸収のみられた腹数	0	0	0	2	
胎児動物	平均体重(g)	50.79	50.34	50.26	43.17	
		雄	50.59	49.49	49.23	43.36
		雌	50.26	49.00	48.88	38.66*
	性別	雄(一腹平均匹数)	2.4	1.6	1.9	2.5
		雌( " )	2.4	2.9	2.1	3.0
	奇形	保有腹数	4	1	3	2
		総奇形児数	6	3	4	2
		平均奇形児率(%±S. E. M.)	7.8±3.65	3.8±3.75	11.1±7.21	11.1±8.24
	変異	保有腹数	14	8	12	6
		総変異児数	39	25	36	16
		平均変異児率(%±S. E. M.)	60.7±6.59	67.7±12.80	59.0±11.07	55.5±9.72
	①発生の変異	保有腹数	14	8	12	6
		総変異児数	33	24	32	15
		平均変異児率(%±S. E. M.)	55.9±6.84	66.0±12.44	54.3±10.91	53.7±10.30
	②発育遅延による変異	保有腹数	4	2	4	1
		総変異児数	12	5	15	3
	平均変異児率(%±S. E. M.)	11.9±5.96	8.7±6.74	18.0±8.98	5.6±5.56	

1) 事故死 2) 自然死

—: 特記すべき変化のないことを示す。

\*: 対照群と比較して統計学的有意差あり、 $p \leq 0.05$

一元配置分散分析及び Dunnett 検定; 母動物体重、体重変化、摂餌量、肝臓重量

Cochran-Armitage 検定及び Fisher 確定検定; 妊娠率、臨床症状の出現頻度

Jonckheere 検定及び Mann-Whitney の U 検定; 着床所見、奇形または変異を有する胎児数

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体及び胎児における最大無作用量は 300 mg/kg/日であった。また、本検体投与による催奇形性は陰性であると判断される。



「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

## 8. 変異原性

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料-17)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1981年

検体の純度： % 以上

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538 株)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli*(WP2 hcr 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体の溶解には DMSO を用いた。

*Salmonella* 株については 0.01~10  $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、*E. coli* 株については 10~5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の濃度範囲で試験を行なった。

(申請者注：1981年当時の(財)残留農薬研究所の試験手順に従って被験物質の溶解性を確認の上、通常の濃度で処理した。)

結 果：(次頁に示す。)

「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。」

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2hcr	TA98	TA1537	TA1538	
対照 (DMSO)		—	123	4	17	53	10	9	
			113	5	20	51	5	11	
検体	0.01 10 <sup>a</sup>	—	123	7	16	41	6	4	
			117	12	16	35	6	9	
	0.05 50	—	139	10	17	32	3	3	
			132	10	15	48	15	7	
	0.1 100	—	131	6	16	40	6	16	
			123	7	16	45	9	7	
	0.5 500	—	124	6	28	46	6	18	
			133	3	19	51	2	19	
	1 1000	—	126	5	11	38	4	10	
			126	9	13	51	8	14	
5 5000	—	31	1	?	0	0	0		
		76	0	?	0	0	0		
10	—	10	0		0	0	0		
		6	0		0	0	0		
		—							
対照 (DMSO)		+	139	7	11	51	10	28	
			138	11	22	60	5	23	
検体	0.01 10	+	164	3	24	53	12	21	
			157	4	23	62	7	31	
	0.05 50	+	151	6	16	48	9	34	
			164	6	20	50	8	15	
	0.1 100	+	167	8	16	35	10	18	
			141	8	25	52	7	14	
	0.5 500	+	161	11	8	58	10	20	
			135	13	18	49	3	23	
	1 1000	+	133	7	19	51	5	18	
			153	6	30	61	1	23	
5 5000	+	46	2	?	4	0	9		
		51	3	?	1	0	23		
10	+	4	4		0	0	9		
		2	5		0	0	6		
		+							
陽性 対照	S-9Mixを必要と しないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF	
		$\mu\text{g}/\text{plate}$	0.01	10	0.04	0.1	80	2	
		コロニー数 /plate	528	>2000	217	476	> 2000	384	
			472	>2000	255	455	>2000	340	
	S-9Mix を必要と するもの	S-9Mi の有無	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
			$\mu\text{g}/\text{plate}$	0.5	2	40	0.5	2	0.5
		+	コロニー数 /plate	436	244	896	260	195	192
				492	257	996	242	148	197
		—	コロニー数 /plate	146	9	24	44	12	9
				150	14	10	52	13	11

a : WP2hcr 株に対する濃度

? : コロニー様析出のため判定不可能

AF-2 : AF-2[2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide]

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

「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。」

*E. coli* 株については 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  以上の濃度では検体がコロニー様の析出を示したため判定が不可能であった。

検体を *Salmonella* 株に 0.01~10  $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、及び *E. coli* 株に 10~1000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を投与したところ薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9-AA 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

### 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料-17)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
報告書作成年：1981年

検体の純度： % 以上

方法：枯草菌の *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、DNA 損傷の誘発性を検定した。  
検体を溶解させるため DMSO を用いた。  
(申請者注：1981年当時の(財)残留農薬研究所の試験手順に従って被験物質の溶解性を確認の上、通常の濃度で処理した。)

結果：

薬物	濃度 (mg/disk)	阻止帯の径(mm)		差(mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	20	0	0	0
	50	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
5000	0	0	0	
陰性対照 (Kanamycin)	10	8	7	1
陽性対照 (Mitomycin C)	0.1	10	2.5	7.5

検体投与群では、最高濃度である 5000  $\mu$ g/disk においても両株に生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照の Mitomycin C では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、本検体の DNA 損傷の誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験

(資料-17-2)

試験機関：英国ヘイズルトン研究所

報告書作成年：1984年

検体純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット 一群雌雄各 5 匹  
(約 46~51 日齢 平均体重雄 276~308g 雌 193~213g)

試験方法：ラットの骨髄細胞を用い、染色体異常誘発性を評価した。

投与用量；検体をコーン油に溶解し、15 mL/kg の一定容量で、500、1500 及び 5000 mg/kg の用量を単回強制経口投与した。溶媒対照群にはコーン油を同様に投与した。陽性対照群には 15 mL/kg の容量でシクロフォスファミドを 40 mg/kg を同様に投与した。

標本の作製；被験物質及び対照物質の投与の約 4、22、46 時間後にコルヒチン 2 mg/kg を腹腔内注射で単回投与し、分裂中期の細胞を捕獲した。各群の雌雄各 5 匹を、被験物質単回投与 6、24 及び 48 時間後に屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取した。遠心分離、固定液洗浄を繰り返して骨髄細胞を集め、各動物当たり 2~4 枚のスライドを作成した。

染色体異常；各動物について少なくとも 50 個の分裂中期細胞を調査した。50 個の細胞を見出すことができない場合には、見つかっただけの細胞を分析した。

各動物について以下の項目を記録した。

染色体の数及び型

有糸分裂指数

各分裂中期にある染色体数及び損傷を含む各分裂中期の副尺位置

染色体異常の分類；以下のように分類した。

a 染色体分体の切断

b 染色体の切断

c 染色分体及び染色体のギャップ(統計学的分析には含めない。)

d 交換 — 環形成、二動原体、転座、四放射状、三放射状

e  $\geq 10$  の以上を持つ細胞

f 細胞細粉化

これらのデータを統計学的分析に供し、以下を算出した。

平均分裂指数

平均染色体数

異常細胞百分率及び細胞当たり平均異常数

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

用量設定根拠：

結 果：骨髄標本の観察結果を表に示した。

死亡及び体重増加；試験中に死亡例は見られず、投与群の動物の平均体重増加量には有意差が認められなかった。

染色体異常；いずれの試験群でも対照群の値と比較して染色体異常の発現頻度は統計学的有意に増加しなかった。陽性対照群では、異常細胞百分率及び平均細胞当たり異常数に統計学的に有意な差が認められた。

分裂指数；試験群と陰性対照群との間には統計学的有意差は認められなかった。陽性対照群では平均分裂指数に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

試料採取 時間(hr)	投与群 (mg/kg)		検査動物数	観察 中期 細胞数	群当たり 異常細胞の 割合%	細胞当たり 平均染色体 異常数
6	陰性対照 (コーン油)	0	10	500	0.40	0.004
	検体	500	10	500	0.20	0.002
		1500	10	450	0.22	0.002
		5000	10	500	0.20	0.002
24	陰性対照 (コーン油)	0	10	500	0.20	0.002
	陽性対照 (シクロfosファミト <sup>®</sup> )	0	10	278	30.49	1.665
	検体	500	10	450	0.67	0.007
		1500	10	500	0.60	0.006
		5000	10	500	0.20	0.002
48	陰性対照 (コーン油)	0	10	500	0.20	0.002
	検体	500	10	500	0.00	0.000
		1500	10	500	0.40	0.004
		5000	10	450	0.00	0.000

「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。」

試料 採取 時期 (hr)	投与群 (mg/kg)		観察 中期 細胞数	染色体異常を有する細胞数					≥10の 異常	異常 細胞数	平均 分裂 指数
				染色分体		染色体		交換			
				ギャップ	切断	ギャップ	切断				
6	陰性対照 (コーン油)	0	500	10	2	0	0	0	0	2	1.56
	検体	500	500	3	1	0	0	0	0	1	2.64
		1500	450	6	1	0	0	0	0	1	1.56
		5000	500	5	1	0	0	0	0	1	3.64
24	陰性対照 (コーン油)	0	500	5	1	0	0	0	0	1	1.78
	陽性対照 (シクロホスファミド)	40	278	40	110	0	0	73	28	86	0.30
	検体	500	450	1	3	0	0	0	0	3	2.48
		1500	500	2	3	0	0	0	0	3	2.30
		5000	500	2	1	0	0	0	0	1	1.52
48	陰性対照 (コーン油)	0	500	5	1	0	0	0	0	1	1.84
	検体	500	500	2	0	0	0	0	0	0	1.94
		1500	500	1	1	0	0	1	0	2	1.94
		5000	450	2	0	0	0	0	0	0	2.22



「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。」

チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料-18)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1985年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方 法：チャイニーズハムスターの肺由来の細胞株 CHL を用いた。

試験前に濃度設定のために実施した増殖抑制試験から、本試験の濃度は、非活性化法及び活性化法ともに  $1.0 \times 10^{-4} \text{M}$  までとした。

各濃度で細胞 100 個の中期分裂像を観察し、出現頻度を算出した。染色体の異常について染色分体型異常(ギャップ、切断、交換)、染色体型異常(ギャップ、切断、多動原体、環)及び断片、細粉化、その他に分類し、計測した。

異常を有する細胞の出現頻度が 5%未満を陰性、5%以上 10% 未満を疑陽性、10% 以上を陽性とした。

結 果：次頁に示す。

検体投与群においては非活性化法及び活性化法ともに、染色分体型異常のギャップが少数認められたのみであり、染色体異常を有する細胞の出現頻度は、5%未満であった。一方、陽性対照として用いられた MMC 及び B(a)P を投与した群ではともに、染色体異常を有する細胞の出現頻度の著しい増加が認められた。

以上の結果から、CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験での本検体の変異原性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

代謝 活性化の 有無	標本 作成 時間	薬 物	濃 度 (M)	染色体異常数										出現頻度(%)		分裂 頻度 (%)	評価
				染色体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	異常 分裂像	ギャップ のみを有 する 分裂像		
				ギャ ップ	切 断	交 換	ギャ ップ	切 断	多 動 原 体	環							
非 活 性 化	24 時 間	無処理	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.8	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.4	-
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.6	-
		溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.8	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.3	-
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.6	-
		検 体	3.3×10 <sup>-7</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.6	-
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.7	-
	1.0×10 <sup>-6</sup>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.7	-	
	(平均)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.6	-	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	-	
	3.3×10 <sup>-6</sup>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.8	-	
	(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	-		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	-		
	1.0×10 <sup>-5</sup>	2*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.6	-		
	(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.8	-		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3.7	-		
3.3×10 <sup>-5</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.6	-			
(平均)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	3.1	-			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.4	-			
1.0×10 <sup>-4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.2	-			
(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.1	-			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.2	-			
陽性対照 (MMC)	6.0×10 <sup>-7</sup>	10	9	16	0	0	0	5	4	0	1	56	10	1.2	+		
(平均)	5	25	28	0	1	1	2	7	0	1	58	0	0.9	+			
												57	5	1.1	+		
48 時 間	無処理	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.4	-	
		(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.6	-	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	-	
	溶媒対照 (DMSO)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1.5	-	
		(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.1	-	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1.8	-	
	検 体	3.3×10 <sup>-7</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.6	-	
		(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.3	-	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	-	
		1.0×10 <sup>-6</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.7	-	
		(平均)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	1.2	-	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1.5	-	
3.3×10 <sup>-6</sup>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.2	-		
(平均)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	1.6	-			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1.4	-			
1.0×10 <sup>-5</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.8	-			
(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.1	-			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	-			
3.3×10 <sup>-5</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0.8	-			
(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.7	-			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1.8	-			
1.0×10 <sup>-4</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1.1	-			
(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.2	-			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1.2	-			
陽性対照 (MMC)	6.0×10 <sup>-7</sup>	19	40	27	0	0	0	9	24	12	5	94	4	1.3	+		
(平均)	7	74	35	0	1	1	7	26	6	3	90	0	1.0	+			
												92	2	1.2	+		

\*: 同一細胞中に 2 個のギャップが観察された。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

代謝 活性化の 有無	標本 作成 時間	薬 物	濃 度 (M)	染色体異常数									出現頻度(%)		分裂 頻度 (%)	評 価
				染色体型異常			染色体型異常			断片	細粉化	その他	異常 分裂像	ギャップ のみを有す る分裂像		
				ギャ ップ	切断	交換	ギャ ップ	切断	多動 原体							
活 性 化	9 時 間	無処理	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.6	-
		溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	-
			(平均)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2.9	-
		検 体	3.3×10 <sup>-7</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.2	-
			1.0×10 <sup>-6</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.8	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.9	-
			3.3×10 <sup>-6</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	-
			(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.2	-
	1.0×10 <sup>-5</sup>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.4	-	
	(平均)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.8	-	
	3.3×10 <sup>-5</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.9	-		
	(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.3	-		
	1.0×10 <sup>-4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.8	-		
	(平均)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2.1	-		
	陽性対照 (B(a)P)	6	2	4	0	0	2	2	3	0	1	32	8	0.8	+	
	(平均)	4	7	5	0	0	1	0	6	0	1	36	6	1.5	+	
												34	7	1.2	+	
	18 時 間	無処理	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5	-
(平均)			1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.7	-	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.2	-	
		(平均)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4.3	-	
検 体		3.3×10 <sup>-7</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2.7	-	
		(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3.5	-	
		1.0×10 <sup>-6</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.9	-	
		(平均)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.8	-	
		3.3×10 <sup>-6</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	-	
		(平均)	2*	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.6	-	
	1.0×10 <sup>-5</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.8	-		
	(平均)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4.2	-		
3.3×10 <sup>-5</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4.0	-			
(平均)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.9	-			
1.0×10 <sup>-4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3.3	-			
(平均)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3.1	-			
陽性対照 (B(a)P)	11	17	28	0	0	2	6	10	0	66	4	2.7	-			
(平均)	7	13	19	0	0	1	0	4	0	52	6	3.2	-			
											1	3.0	-			
											2	2	3.4	-		
											2	2	2.7	-		
											2	2	3.1	-		
											59	5	1.5	+		
													0.9	+		
													1.2	+		

\* : 同一細胞中に 2 個のギャップが観察された。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

## 9. 生体機能に及ぼす影響

ベンスルフロンメチルにおける薬理試験

(資料-19)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1985年[GLP対応]

検体の純度： %

### ①中枢神経系に対する作用

#### i) マウス及びウサギの急性毒性作用

供試動物：ICR系SPFマウス 1群雌雄各10匹

日本白色種ウサギ 1群雄 3匹

方法：検体を1% Tween 80水溶液に懸濁させ(20 mL/kg容量)、156、313 (ウサギのみ)、625、1250、2500及び5000 mg/kg用量で腹腔内投与し、投与後約30分、1、2、4時間目(マウス及びウサギ)及び6時間目(ウサギのみ)と翌日から14日目まで1日1回臨床症状を観察した。

結果：雌雄マウスとも、5000 mg/kgの最高用量群で死亡動物は認められなかった。ウサギでは5000 mg/kg用量群で3匹のうち1匹が死亡し、2500 mg/kg用量以下では、死亡動物は認められなかった。検体投与後の症状としてマウス、ウサギともに軽微な鎮静を主徴とする諸症状が観察された。

#### ii) マウスの全身症状の多元観察

供試動物：ICR系SPFマウス 1群雌雄 3匹

方法：検体を1% Tween 80水溶液に懸濁させ(20 mL/kg容量)、19.5 (雌のみ)、78.1、313、1250及び5000 mg/kg用量で腹腔内投与し、全身症状を多元観察法によって調べた。

結果：雄の5000 mg/kg用量群において、軽微な腹筋緊張の低下が認められた。雌においては、313 mg/kg以上の用量群に軽微な自発運動と躯体筋緊張の低下が、1250 mg/kg以上の用量群では、腹筋緊張の低下と眼瞼下垂(眼裂)が認められた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。」

iii) マウスにおけるヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用

供試動物：ICR 系 SPF マウス 1 群雄 10 匹

方 法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ(20 mL/kg 用量)、19.5、78.1、313、1250 及び 5000 mg/kg 用量で腹腔内投与し、その 2 時間後にヘキソバルビタールを皮下投与(100 mg/kg)して、睡眠時間(正向反射の消失時間)を測定した。

結 果：睡眠時間は、検体の用量に依存して延長し、78.1 mg/kg 用量以上で有意差が認められた。

iv) マウスにおけるペンチレンテトラゾール、ストリキニーネ及びピクロトキシン痙攣に対する作用

供試動物：ICR 系 SPF マウス 1 群雄 10 匹

方 法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ(20 mL/kg 用量)、5000 mg/kg 用量で腹腔内投与し、2 時間後にペンチレンテトラゾール(100 mg/kg)、硝酸ストリキニーネ(2 mg/kg)、ピクロトキシン(5 mg/kg)の皮下投与を行ない、誘発される痙攣と死亡の発現時間に対する検体の前処理の影響を調べた。

結 果：5000 mg/kg の処置を行なっても、発現率に有意な差は認められなかった。しかしながら、ペンチレンテトラゾールによる強直性痙攣と死亡の発現時間、ストリキニーネによる攣縮と死亡の発現時間は有意に延長し、ピクロトキシンによる強直性痙攣と死亡の発現時間は有意に短縮した。

v) ウサギにおける脳波に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ 雄 3 匹

方 法：麻酔下のウサギを固定し、脳を手術し電極を埋め込んだ後、検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ(20 mL/kg)、5000 mg/kg 用量で腹腔内投与し、投与後 4 時間まで表面脳波を調べた。

結 果：検査した領野の脳波には、検体に起因すると思われる影響は認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。」

②呼吸・循環器系に対する作用

i) ウサギにおける呼吸、血圧、心電図及び前脛骨筋収縮に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ 雄 5 匹

方 法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ(20 mL/kg 用量)、5000 mg/kg 用量で、腹腔内投与し、投与後 4 時間まで呼吸、血圧、心電図及び前脛骨筋収縮(神経刺激及び筋直接刺激)に対する影響を調べた。

結 果：前脛骨筋収縮の軽微な増強が疑われた以外、検体投与に起因すると思われる明確な変化は認められなかった。

③自律神経系に対する作用

i) ウサギにおける体温、瞳孔及び角膜反射に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ 雄 3 匹

方 法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ(20 mL/kg 用量)、5000 mg/kg 用量で腹腔内投与し、投与後 3 時間まで、体温、瞳孔及び角膜反射を調べた。

結 果：検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

ii) モルモット摘出輸精管に対する作用

供試動物：Hartley 系モルモット 雄 3 匹

方 法：①検体の最終濃度が  $5 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-4}$  及び  $5 \times 10^{-3}$  g/mL になるように Krebs Ringer に懸濁後、マグヌス管に満たし、モルモット摘出輸精管を 10 分間懸垂して影響を調べた。

②ノルアドレナリン  $5 \times 10^{-5}$  g/mL、High  $K^+$  (50mM) 刺激による輸精管収縮に対する検体の影響を調べた。

結 果：①輸精管に変化は認められなかった。

②ノルアドレナリン及び High  $K^+$  刺激による収縮は検体の濃度に依存して抑制された。

iii) モルモット摘出回腸に対する作用

供試動物：Hartley 系モルモット 雄 3 匹

方 法：①検体の濃度が  $5 \times 10^{-7}$  ~  $5 \times 10^{-3}$  g/mL になるように Krebs Ringer に懸濁して、マグヌス管に満たし、モルモット摘出回腸を懸垂して回腸の自発運動に対する影響を調べた。

②アトロピン  $10^{-7}$  g/mL、ヘキサメソニウム  $10^{-4}$  g/mL 及びテトロドトキシン  $10^{-6}$  g/mL を検体適用 5 分前に作用させた。

「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。」

③アセチルコリン  $5 \times 10^{-8}$  g/mL、ヒスタミン  $5 \times 10^{-8}$  g/mL 及び High K+50mM 刺激による収縮に対する影響を調べた。

結果：検体  $5 \times 10^{-3}$  g/mL を適用した時、自発運動の亢進が認められたが、アトロピン、ヘキサメソニウム及びテトロドトキシン前処理によって消失しなかった。検体はアセチルコリン、ヒスタミン及び High K<sup>+</sup>刺激による収縮に対して抑制傾向を示した。

#### ④血液に対する作用

##### i) ウサギにおける血液に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ 雄 3 匹

方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁させ(20 mL/kg 用量)、5000 mg/kg 用量で腹腔内投与し、投与前及び投与約 3 時間後に耳動脈、または心臓から採血し、溶血の指標として血漿ヘモグロビン濃度、及び凝固の指標として血漿プロトロンビン時間(PT)、及び活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の影響を調べた。

結果：血漿ヘモグロビン濃度は検体投与によって増加する傾向が見られたが、統計学的に有意な変化ではなかった。

血漿プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間に有意な変化は認められなかった。

以上の試験結果より、本剤の急性中毒症状として、中枢神経に由来すると思われる軽微な鎮静作用を主徴とした諸症状が観察された。各種生体機能試験を行なったが、急性中毒発現を示唆する結果は得られなかった。また摘出輸精管及び回腸試験において、高濃度の場合に限り、作用発現が認められたが、急性中毒の原因としては特定することが出来なかった。

「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。」

ベンスルフロメチルの「生体機能に及ぼす影響試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
急性毒性作用	マウス	経口 (1% Tween80 水溶液)	156, 625, 1250, 2500, 5000	雌雄 各 10	-	-	軽微な鎮静を主徴とする諸 症状が観察された。ウサギで は、5000 mg/kg 処理群におい て死亡例が 1 例見られた。	
	ウサギ	経口 (1% Tween80 水溶液)	156, 313 625, 1250, 2500, 5000	雄 3	-	-		
一般状態 [Irwin 法]	マウス	腹腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	雌雄 3	313	78.1	雄 5000 mg/kg 用量群で軽微 な腹筋緊張の低下が、雌 313 mg/kg 以上用量群で軽微な自 発運動・躯体筋緊張の低下、 1250 mg/kg 異常容量群で腹筋 緊張の低下と眼瞼下垂(眼 裂)が認められた。	
睡眠時間 に対する作用	マウス	腹腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	雄 10	78.1	19.5	78.1 mg/kg 以上の用量で有意 差が認められ、検体の用量に 依存して睡眠時間が延長し た。	
痙攣誘発 及び抑制作用	マウス	腹腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	5000	雄 10	-	5000	痙攣発現率に有意差は認めら れなかったが、ベンチレンテ トラゾール及びブストリキニー ネによる痙攣と死亡の発現時 間を有意に延長させた。	
脳波に対する作用	ウサギ	腹腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	5000	雄 3	-	5000	検体に起因すると思われる 影響は認められなかった。	
呼吸・循環器系に 及ぼす影響 -呼吸 -血圧 -心電図 -前脛骨筋収縮	ウサギ	腹腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	5000	雄 5	-	5000	前脛骨筋収縮の軽微な増強 が疑われたが、その他有意な 影響は認められなかった。	
自律神経系	体温、瞳孔および 角膜反射に に対する作用	ウサギ	腹腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	5000	雄 3	-	5000	検体に起因すると思われる 影響は認められなかった。
	摘出輸精管に に対する作用	モルモット	摘出輸精管 懸垂 (Krebs Ringer)	$5 \times 10^{-6}$ , $5 \times 10^{-5}$ , $5 \times 10^{-4}$ , $5 \times 10^{-3}$ (g/mL)	雄 3	-	$5 \times 10^{-3}$ (g/mL)	輸精管への影響は認められ なかった。 ノルアドレナリン及び High K <sup>+</sup> 刺激による収縮を抑制した。
	摘出回腸に に対する作用	モルモット	摘出回腸 懸垂 (Krebs Ringer)	$5 \times 10^{-7}$ , $5 \times 10^{-6}$ , $5 \times 10^{-5}$ , $5 \times 10^{-4}$ , $5 \times 10^{-3}$ (g/mL)	雄 3	$5 \times 10^{-3}$ (g/mL)	$5 \times 10^{-4}$ (g/mL)	50000 mg/L 処理群において自 発運動の亢進が認められた。 アセチルコリン、ヒスタミン、 High K <sup>+</sup> 刺激による収縮を抑制した。
血液に対する作用 -血漿ヘモグロビン濃度 -血漿プロトロンビン時間 -活性部分 トロンボプラスチン時間	ウサギ	腔内投与 (1% Tween80 水溶液)	5000	雄 3	-	5000	有意な変化は認められな かった。	

- : 全投与群に作用がみられなかった。



「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

代謝物及び原体混在物

のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料-7)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1984年

検体純度：約 %

試験動物：Cr1:CD系ラット(若齢成獣) 1群雄 1~2匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁させ、1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 670, 1000, 1500, 2250, 3400, 5000, 7500, 11000
ALD (mg/kg)	雄 2250
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1時間目に開始 " 1日目に終了
症状発現時間及び 消失時間*	投与日に発現 " 後 2日目までに消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	670
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	1500

(\* 消失時間は生存例に関してのみ記述する)

死亡例に観察された中毒症状は、嗜眠、瀕死、流涙及び呼吸困難であった。非死亡例については、1000 mg/kg以上の投与群で投与後 1日間衰弱、1500 mg/kg投与群で投与日に流涙、瀕死及び呼吸困難、5000 mg/kg投与群で投与後 1日間嗜眠が認められた。1000 mg/kg以上の投与群では、投与後 1~2日間体重減少が認められた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

の細菌を用いた復帰変異性試験

(参考資料-8)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所

報告書作成年：1982年

検体の純度：約 %

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA98 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames の方法を用いて変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

TA1535 株を用いた濃度設定試験に基づき、100 ~10000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の濃度範囲で試験を行なった。

結 果：(次頁に示す。)

検体投与群では、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG、9-AAc 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate								
			塩基置換型				フレームシフト型				
			TA1535		TA100		TA1537		TA98		
			試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	
対照		-	13	33	88	99	12	8	30	15	
			25	23	124	85	13	7	35	26	
検体	100	-	30	23	128	102	10	6	43	17	
			23	22	113	75	9	6	44	22	
	500	-	31	34	112	112	15	5	31	30	
			22	14	107	91	14	9	38	19	
	1000	-	24	26	129	118	15	5	50	19	
			31	21	93	86	14	17	52	19	
	5000	-	24	33	116	100	10	12	39	12	
			31	26	116	99	12	15	38	18	
	10000	-	29	30	101	115	11	7	18	9	
			27	30	106	65	13	7	15	17	
対照 (DMSO)		+	18	15	89	92	9	7	29	27	
			14	19	89	92	9	10	30	24	
検体	100	+	14	23	100	91	6	9	37	35	
			21	25	106	93	14	11	29	29	
	500	+	27	14	92	92	5	11	34	14	
			34	22	116	86	6	4	32	27	
	1000	+	18	24	131	87	11	12	29	33	
			28	18	90	92	4	9	39	30	
	5000	+	17	18	91	100	2	7	35	32	
			24	19	92	104	5	7	24	25	
	10000	+	17	23	87	114	5	8	25	23	
			23	13	98	77	6	9	30	24	
陽性 対照	MNNG	4	-	2982 4151	3243 3948	3696 3617	3571 3533				
	9-AAc	50	-					86 64	202 93		
	2-NF	25	-					850 704	845 841		
	2-AA	1	+			1209 1353	1673 1891				
		2	+	252 280	90 65			554 665	830 730	3318 3512	3586 3393

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9-AAc : 9-aminoacridine

2-NF : 2-nitrofluorene

2-AA : 2-aminoanthracene

「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。」

### のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料-9)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1983年

検体の純度：約 %

試験動物：Crl:CD系ラット(8週齢) 1群雄 1匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁させ、1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 670, 1000, 1500, 2250, 3400, 5000, 7500, 11000
ALD(mg/kg)	7500
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2時間目に開始 " 3日目に終了
症状発現時間及び 消失時間*	投与直後に発現 " 後 4日目までに消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	670
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

(\* 消失時間は生存例に関してのみ記述する)

死亡例に観察された中毒症状は、嗜眠、流涙及び呼吸困難であった。

非死亡例では、1000 mg/kg 以上の投与群では、投与直後より嗜眠が観察され 1~2 日間持続した。3400 mg/kg 投与群で、投与後 1~3 日間会陰部の濡れと汚れ及び衰弱が観察された。5000 mg/kg 投与群では、投与後 1~3 日間流涎、流涙、立毛、会陰部の汚れ及び食欲不振が観察された。

また、投与後 1~3 日間投与用量に依存して軽微度~重度の体重減少が認められたが、その後回復した。

「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。」

の細菌を用いた復帰変異性試験

(参考資料-10)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所

報告書作成年：1983年

検体純度： %

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA97、TA98 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

TA1535 株を用いた濃度設定試験に基づき、10~5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ (非活性化系)及び 50~10000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ (活性化系)の濃度範囲で試験を行なった。

結 果：(次頁に示す。)

検体投与群では、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた MNNG、9-AAc 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate							
			塩基置換型				フレームシフト型			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
			試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
対照 (DMSO)		-	12	8	88	87	106	100	14	12
			15	14	91	100	93	108	18	12
			17	20	110	111	97	112	21	16
検体	10	-	20	17	116	97	76	96	15	13
			16	21	110	104	95	95	16	12
	50	-	23	8	84	87	96	99	16	10
			21	19	88	91	116	92	18	19
	100	-	21	11	87	94	81	102	12	13
			18	12	110	99	106	89	12	13
	500	-	18	17	111	89	107	101	19	9
			21	16	109	73	96	108	19	12
	1000	-	14	8	110	109	104	98	28	11
			24	13	113	85	107	106	15	11
	5000	-		10		93		87		19
				18		85		91		9
対照 (DMSO)		+	8	7	102	92	125	102	28	28
			17	14	107	87	127	122	36	21
			10	9	93	87	101	116	46	25
検体	50	+	7	11	100	100	100	107	41	25
			22	10	108	94	111	117	39	20
	100	+	12	9	102	105	113	103	35	28
			11	11	98	102	118	113	36	26
	500	+	10	10	95	94	122	122	26	25
			9	8	115	84	111	96	33	19
	1000	+	10	8	89	98	117	119	40	21
			11	10	112	74	76	114	30	28
	5000	+	20	14	118	93	98	103	42	20
			8	9	106	91	113	95	31	21
	10000	+		11		86		38		20
				9		101		67		22
陽 性 対 照	MNNG	4	-	2396	2370	3696	3486			
				2381	2394	3515	3208			
	9-AAc	50	-					834	832	
								787	522	
	2-NF	25	-							2380
									2481	2387
2-AA	1	+			1390	1013	2246	2184		
					1254	1156	2304	2270		
	2	+	143	167					2453	2011
			142	154					2548	1800

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9-AAc : 9-aminoacridine

2-NF : 2-nitrofluorene

2-AA : 2-aminoanthracene

「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。」

のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料-11)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1985年

検体の純度： %

試験動物：Cr1:CD(SD)BR系ラット(8週齢)1群雄1匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁させ、1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 3400, 5000, 7500, 11000
ALD (mg/kg)	雄 11000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 3日目に 1匹が死亡
症状発現時間及び 消失時間*	投与直後に発現、 2日間継続(死亡例)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 7500

(\* 消失時間は生存例に関してのみ記述する)

死亡例で、投与後 2日目まで重度の体重減少(体重の 24%)、嗜眠、及び衰弱が観察された。非死亡例では、投与後 2日目までに軽微度から重度の体重減少(体重の 3 ~18%)が観察された以外に毒性臨床症状は認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

の細菌を用いた復帰変異性試験

(参考資料-12)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所

報告書作成年：1985年 [米国 GLP 対応]

検体の純度： %

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA97、TA98 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

TA98 株を用いた濃度設定試験に基づき、10～500  $\mu\text{g}/\text{plate}$ (非活性化系)及び 50～2500  $\mu\text{g}/\text{plate}$ (活性化系)の濃度範囲で試験を行なった。

結 果：(次頁に示す。)

検体投与群では、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG、9-AAc 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。



「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate							
			塩基置換型				フレームシフト型			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
			試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
対照 (DMSO)		-	27	16	74	109	132	87	16	16
			24	24	89	123	117	82	23	18
検体	10	-	28	21	92	97	129	91	18	16
			21	20	71	125	107	84	17	13
	50	-	26	25	123	112	115	95	20	18
			24	17	100	122	96	86	19	17
	100	-	24	22	117	114	137	82	16	18
			19	29	121	126	93	92	17	17
	250	-	15	29	132	94	104	93	14	15
			23	18	127	110	94	79	12	18
	500	-	15	23	107	96	92	76	15	17
			17	28	105	118	107	75	20	13
対照 (DMSO)		+	14	21	124	104	109	112	29	28
			18	14	111	117	139	119	32	27
検体	50	+	14	10	99	113	133	121	37	25
			11	17	121	106	106	118	30	19
	100	+	13	20	89	120	99	114	32	33
			11	17	117	101	132	111	28	23
	500	+	13	10	110	99	142	112	36	32
			15	9	112	124	114	109	33	24
	1000	+	21	13	98	111	141	114	33	25
			19	15	81	96	99	109	34	34
	2500	+	17	17	99	102	76	115	22	36
			11	16	85	89	64	112	28	22
陽性 対照	MNNG	4	-	2528	2580	3219	2547			
				2588	2632	3009	2617			
	9-AAc	50	-					428	615	
								617	619	
	2-NF	25	-							1489
									1912	
2-AA	1	+			3008	1507	1425	923		
					2893	1568	1491	958		
	2	+	218	140					2051	2636
			210	159					2301	2749

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9-AAc : 9-aminoacridine

2-NF : 2-nitrofluorene

2-AA : 2-aminoanthracene

「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。」

のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料-13)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所  
報告書作成年：1985年

検体の純度： %

試験動物： Cr1:CD(SD)BR系ラット(8週齢) 1群雄 1匹

試験期間： 14日間観察

方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、1回強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 3400, 5000, 7500, 11000
ALD (mg/kg)	>11000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	中毒例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	1000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	11000

毒性臨床症状は認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

の細菌を用いた復帰変異性試験

(参考資料-14)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所

報告書作成年：1985年 [米国 GLP 対応]

検体の純度： %

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA97、TA98 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

TA98 株を用いた濃度設定試験に基づき、10～5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の濃度範囲で試験を行なった。

結 果：(次頁に示す。)

検体投与群では、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG、9-AAc 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate								
			塩基置換型				フレームシフト型				
			TA1535		TA100		TA97		TA98		
			試験1	試験2	試験1	試験2	試験1	試験2	試験1	試験2	試験3
対照 (DMSO)		-	38	23	127	157	126	135	158	14	18
			35	18	157	135	112	101	155	32	18
検体	10	-	27	41	126	128	135	113	132	28	17
			30	22	135	132	117	147	150	18	16
	100	-	39	19	148	150	128	143	140	21	17
			30	28	137	146	140	134	112	28	19
	500	-	16	14	134	117	142	104	147	18	18
			22	15	118	147	168	139	141	12	17
	1000	-	24	9	142	145	116	130	129	21	14
			22	15	121	128	143	143	146	12	16
	2500	-		6		131		112	127		15
				4		115		*	106		11
	5000	-	20		119		57			14	
			16		135		64			6	
対照 (DMSO)		+	10	15	133	147	148	211	212	24	26
			15	17	143	159	154	*	225	31	32
検体	10	+	11	16	156	98	169	163	155	18	38
			16	16	144	130	184	*	186	27	32
	100	+	14	14	119	129	156	172	211	17	37
			11	17	142	152	160	183	233	33	34
	500	+	16	14	120	182	187	168	186	21	32
			15	20	154	133	155	147	158	15	28
	1000	+	14	9	145	145	172	146	202	16	23
			16	7	125	154	163	157	204	6	26
	2500	+		7		147		139	131		30
				3		*		*	177		29
	5000	+	18		114		116			13	
			12		204		173			2	
陽性 対照	MNNG	4	-	3321 3402	3738 3983	3677 3337	2702 2957				
	9-AAc	50	-					659 910	596 650	554 351	
	2-NF	25	-							2863 2262	2367 2188
	2-AA	1	+			2080 1927		2249 2286	1017 1157	1080 1168	1491 1560
		2	+	286 310	212 211						3547 3353

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 注)・TA97(非薬物代謝酵素系) … 試験1及び2を統計学的解析

9-AAc : 9-aminoacridine

・TA97(薬物代謝酵素系) … 試験2は統計学的解析から除外

2-NF : 2-nitrofluorene

2-AA : 2-aminoanthracene

\* : 培地乾燥の為計測せず

☆ : プレーートの縁にカビが発生したが計測には無影響 ★ : バックグラウンドの菌の密度低下による毒性

△ : 2回処理(統計学的解析から除外)

▲ : 薄膜の発生

「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。」

のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料-15)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所  
報告書作成年：1985年

検体の純度： %

試験動物：Crl:CD(SD)BR系ラット(8週齢) 1群雄 1匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁させ、1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 3400, 5000, 7500, 11000
ALD (mg/kg)	>11000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	中毒例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	11000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	11000

毒性臨床症状は認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

の細菌を用いた復帰変異性試験

(参考資料-16)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1985年 [米国 GLP 対応]

検体の純度： %

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA97、TA98 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

TA98 株を用いた濃度設定試験に基づき 10~5000  $\mu$ g/plate の濃度範囲で試験を行なった。

結 果：(次頁に示す。)

検体投与群では、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG、9-AAc 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。」

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Min の有無	挿基置換型												フレームシフト型											
			TA1535				TA100				TA97				TA98				TA97				TA98			
			試験1	試験2	試験3	試験4	試験1	試験2	試験3	試験4	試験1	試験2	試験3	試験4	試験1	試験2	試験3	試験4	試験1	試験2	試験3	試験4	試験1	試験2	試験3	試験4
対照 (DMSO)	-	-	50	39	23	172	206	147	141	147	141	141	141	21	22	22	22	21	22	22	22	21	22	22	22	
			52	47	15	161	200	176	149	145	157	157	157	157	18	21	21	21	19	21	21	21	19	21	21	
			37	32	26	162	215	170	210	145	157	157	157	157	25	23	23	23	25	23	23	23	25	23	23	
			44	41	39	170	210	140	184	158	183	183	183	183	26	17	17	17	26	17	17	17	26	17	17	
検体	10	-	36	39	33	163	209	141	163	141	163	141	163	18	21	21	21	18	21	21	21	18	21	21		
			40	36	22	173	187	155	155	142	157	155	155	155	24	21	21	21	24	21	21	21	24	21	21	
			49	47	20	159	176	142	157	142	157	142	157	142	10	21	21	21	10	21	21	21	10	21	21	
			34	44	33	170	171	161	175	161	175	161	175	161	23	14	14	14	23	14	14	14	23	14	14	
対照 (DMSO)	1000	-	37	36	23	149	205	157	153	157	153	153	153	24	17	17	17	24	17	17	17	24	17	17		
			45	22	19	155	213	132	145	132	145	132	145	132	20	12	12	12	20	12	12	12	20	12	12	
			37	27	41	189	188	163	161	163	161	163	161	163	13	23	23	23	13	23	23	23	13	23	23	
			34	14	16	159	189	182	178	187	178	187	178	187	30	27	27	27	30	27	27	27	30	27	27	
検体	10	+	28	17	13	168	159	170	173	169	169	169	169	33	42	42	42	33	42	42	42	33	42	42		
			34	14	17	155	164	146	168	161	190	182	182	182	26	35	35	35	26	35	35	35	26	35	35	
			29	16	14	160	171	158	163	163	196	166	166	166	26	34	34	34	26	34	34	34	26	34	34	
			33	20	21	150	168	168	172	35	188	174	174	174	39	35	35	35	39	35	35	35	39	35	35	
陽性対照	4	-	4024	3592	3885	2606	3479	175	175	175	175	175	186	186	186	186	186	186	186	186	186	186	186	186		
			3914	2709	4074	2666	3095	180	180	180	32	168	182	202	169	169	169	24	45	45	45	24	45	45		
			9-Ac	50	-						456	575	575	575	708	708	708	708					2873	2683	2683	
			20NF	25	-						379	708	708	708	708	708	708	708					2800	2816	2816	
2-AA	1	+	954	2534	2400	1905	1571	1545	1571	1545	1571	1545	1722	1722	1722	1722	2805	3882	3882	3882	2805	3882	3882			
			282	231	199	803	2733	2217	1709	1052	2865	1387	1387	1387	1419	1419	1419	1419	2733	3644	3644	2733	3644	3644		
2-AA	2	+	269	241	215	162	184											2805	3882	3882	3882	2805	3882	3882		
			269	241	215	162	184												2733	3644	3644	2733	3644	3644		

注) ・対照データが背景データから逸脱したため統計学的解析から除外 ... TA1535, 試験1(非薬物代謝酵素系)  
 ・100 及び500  $\mu\text{g}/\text{plate}$  で原因不明のコロナー数の減少がみられたため統計学的解析から除外 ... TA1535, 試験1(非薬物代謝酵素系)  
 ・100 及び500  $\mu\text{g}/\text{plate}$  で原因不明のコロナー数の減少がみられたため統計学的解析から除外 ... TA1535, 試験1(非薬物代謝酵素系)  
 □: 全てのプレートのバックグラウンドの菌に異常な生育抑制が認められたため 統計学的解析から除外

「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。」

のラットにおける急性経口毒性試験

(参考資料-17)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1985年

検体の純度：約 %

試験動物：CrI:CD(SD)BR系ラット(8週齢) 1群雄 1匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をコーンオイルに懸濁させ、1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 5000, 7500, 11000
ALD (mg/kg)	>11000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	投与後 1日目に発現 " 2日目までに消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	11000

投与後 1日目に、7500 及び 11000mg/kg 投与群で下痢が観察された。



「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

の細菌を用いた復帰変異性試験

(参考資料-18)

試験機関：米国デュポン社 ハスケル研究所

報告書作成年：1985年 [米国 GLP 対応]

検体の純度：約 %

方 法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA97、TA98 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

TA98 株を用いた濃度設定試験に基づき 50~5000  $\mu$ g/plate の濃度範囲で試験を行なった。

結 果：(次頁に示す。)

検体投与群では、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG、9-AAc 及び 2-NF では薬物代謝酵素系の非存在下で、また、2-AA では薬物代謝酵素系の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系を含む本試験条件下での検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

薬物	濃度 (mg/ plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate									
			塩基置換型				フレームシフト型					
			TA1535		TA100		TA97		TA98			
			試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 3	
対照 (DMSO)		—	21	34	102	130	85	99	14	16	20	
			22	38	82	136	87	63	19	22	20	
検体	50	—	25	26	103	128	79	78	10	20	23	
			19	34	99	142	64	77	13	19	21	
	100	—	19	29	91	108	77	75	15	11	25	
			16	33	83	120	60	89	10	16	18	
	500	—	25	26	72	144	87	105	17	15	9	
			21	36	85	125	79	76	9	20	17	
	1000	—	15	37	88	130	75	84	11	18	9	
			23	33	95	134	82	79	10	19	8	
	5000	—	11	18	88	109	65	69	18	20	22	
			14	22	88	148	79	99	19	16	25	
対照 (DMSO)		+	8	13	105	111	109	125	32	26		
			13	16	98	122	85	118	29	34		
検体	50	+	15	19	97	116	98	105	25	27		
			13	20	104	110	89	102	31	32		
	100	+	12	15	92	126	112	90	21	28		
			8	17	97	113	95	94	27	31		
	500	+	15	10	89	120	89	101	29	26		
			12	17	107	118	104	111	35	35		
	1000	+	13	12	98	110	95	97	30	36		
			12	13	109	133	97	92	32	29		
	5000	+	13	10	113	113	105	81	26	30		
			14	14	101	106	110	96	31	36		
陽性 対照	MNNG	4	—	3089 3149	3269 3178	2789 2688	3223 2801					
	9-AAc	50	—					572 656	324 360			
	2-NF	25	—							59 50	2406 1903	1928 2050
	2-AA	1	+			2089 1942	1826 1838	906 793	852 814			
		2	+	140 191	195 236					2814 2834	2808 3025	

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9-AAc : 9-aminoacridine

2-NF : 2-nitrofluorene

2-AA : 2-aminoanthracene

「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. 製剤

<カフェンストロール・ダイムロン・プロモブチド・ベンスルフロンメチル粒剤>

#### (1) 急性毒性

SW-012(H)1 キロ粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(混合製剤資料-SW1)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検 体：SW-012(H)1 キロ粒剤

①カフェンストロール	3.0%
②ダイムロン	6.0%
③プロモブチド	6.0%
④ベンスルフロンメチル	0.75%

試験動物：Crj:CD(SD)IGS ラット、5週齢、体重 雄 139～152g 雌 118～126g  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：検体を注射用水に懸濁し、経口投与した。投与前に約18時間、投与後約3時間動物を絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。また、投与直前、8および15日に体重を測定した。

結 果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例は見られず、また、中毒症状も認められなかった。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、雌雄ともに順調な体重増加が見られた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

SW-012(H)1 キロ粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(混合製剤資料-SW2)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検 体：SW-012(H)1 キロ粒剤

- ①カフェンストロール 3.0%
- ②ダイムロン 6.0%
- ③プロモブチド 6.0%
- ④ベンスルフロンメチル 0.75%

試験動物：Crj:CD(SD)IGS ラット、雄 7 週齢 雌 10 週齢、  
体重 雄 261～271g 雌 221～229g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方 法：粉碎した検体を注射用水で湿らせ、背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。塗布終了後、  
皮膚に残存した検体を水道水で取り除いた。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的  
病理検査を行なった。また、投与直前、8 および 15 日に体重を測定した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与 1 日後から発現 投与後 12 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例はみられなかった。

雌雄全例で投与後 1～2 日に適用部位皮膚の紅斑または浮腫が、3 日目からは痂皮および  
鱗屑が認められたが、12 日後には消失した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化はみとめられなかった。雌の 4 例で投  
与後 7 日に軽度の体重減少あるいは増加抑制が見られたが、14 日目には順調な体重増加  
が認められた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性及び皮膚感作性

SW-012(H)1 キロ粒剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(混合製剤資料-SW3)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検 体：SW-012(H)1 キロ粒剤

- ①カフェンストロール 3.0%
- ②ダイムロン 6.0%
- ③プロモブチド 6.0%
- ④ベンスルフロロンメチル 0.75%

試験動物：日本白色種(Kb1:JW, SPF)ウサギ、11週齢、体重 2.4~2.5kg、1群雌3匹

試験期間：7日間観察

方 法：微粉碎した検体 0.5g を注射用水で湿らせてガーゼパッチ(約 2.5×2.5cm)に塗布し、刈毛した背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残存した検体を微温湯で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48、72 時間及び 7 日に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、一般状態を毎日観察し、暴露直前、暴露後 72 時間及び 7 日に体重を測定した。

結 果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間				
		1 時間目	24 時間目	48 時間目	72 時間目	7 日目
紅斑、痂皮	4	1.7	1.3	1.0	1.0	0
浮腫	4	1.0	0.7	0	0	0
合 計	8	2.7	2.0	1.0	1.0	0

注)表中の点数は 3 匹の平均値である。

暴露終了後 1 時間に軽度~中等度の紅斑及び軽度の浮腫が全例で認められたが、7 日目までに消失した。また、一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して可逆性の弱い刺激があるものと判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

SW-012(H)1 キロ粒剤のウサギにおける眼一次刺激性試験

(混合製剤資料-SW4)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検 体：SW-012(H)1 キロ粒剤

- ①カフェンストロール 3.0%
- ②ダイムロン 6.0%
- ③プロモブチド 6.0%
- ④ベンスルフロンメチル 0.75%

試験動物：日本白色種(Kb1:JW, SPF)ウサギ、11週齢、体重 2.2~2.7kg、1群雌3匹

試験期間：10日間観察

方 法：粉碎した検体 0.1g を左眼に適用し、3匹は30秒後に洗眼した。その他の3匹については洗眼しなかった。

試験項目：投与後1、24、48、72時間、4、7及び10日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン及びDraize法に従って採点した。

また、一般状態を毎日観察し、適用直前、適用後4、7及び10日に体重を測定した。

結 果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目		最高 評点	投与後時間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日	10日	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.3	1.7	1.7	1.0	1.0	1.0	0
		浮腫	4	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	0.3	0
		分泌物	3	2.0	3.0	1.3	0.3	0	0	0
	合計*		110	12.7	13.3	10.0	4.7	4.0	2.7	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	1.3	1.0	0	0	0	0
		分泌物	3	1.0	1.3	0	0	0	0	0
	合計*		110	10.0	7.3	4.0	2.0	0	0	0

\* Draize法による評価点 (最高110点)

「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。」

非洗眼群では、適用後 1～24 時間に軽度または中等度の結膜の発赤、中等度の浮腫及び重度の分泌物が全例で認められたが、10 日までに消失した。また、観察期間中に角膜上皮の損傷、眼瞼の内皮、結膜の出血点または角膜の血管新生が認められたが、10 日までに消失した。

一方、洗眼群では適用後 1～24 時間に軽度の結膜の発赤、軽度または中等度の結膜の浮腫及び重度の分泌物が全例で認められたが、4 日目に消失した。また、観察期間中に角膜上皮の損傷、眼瞼の内皮、結膜の出血点または角膜の血管新生が認められたが、48 時間までに消失した。

洗眼群では、非洗眼群に比べ症状も軽度で消失時期も早く、洗眼効果が認められた。

一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して可逆性の中等度の刺激性があるものと判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

SW-012(H)1 キロ粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(混合製剤資料-SW5)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検 体：SW-012(H)1 キロ粒剤

- |              |       |
|--------------|-------|
| ①カフェンストロール   | 3.0%  |
| ②ダイムロン       | 6.0%  |
| ③プロモブチド      | 6.0%  |
| ④ベンスルフロロンメチル | 0.75% |

試験動物：ハートレイ系(Std:Hartley)クリーンモルモット、5週齢、体重 313～353g  
1 群雌 5～20 匹

試験期間：48 時間

方 法：[Buehler 法]

投与量の設定根拠：検体と注射用水を混合し、局所塗布可能な状態の検体濃度は約 75w/w% であった。75w/w%、50、25、及び 10w/v%の濃度で皮膚に 6 時間閉塞貼付した結果、25w/v%以上の濃度で適用部位に皮膚反応がみられたが、10w/v%では皮膚反応は認められなかった。従って、感作では 25w/v%、惹起では 10w/v%の濃度とした。

感作；左側腹部を剪毛、剃毛し、検体の 25w/v%注射用水懸濁液 0.4mL をパッチ(2×2cm) に塗布し、6 時間閉塞貼付した。1 週間ごとに計 3 回同様に行なった。

一方、陽性対照群には DCNB(2,4-dinitrochlorobenzene)の 0.1w/v%アセトン溶液 0.4mL を同様に 6 時間閉塞貼付した。

惹起；最終感作の 14 日後に剪毛、剃毛した右側腹部に検体の 10w/v%注射用水懸濁液 0.4mL を、陽性対照群には DCNB の 0.1w/v%アセトン溶液 0.4mL を同様に 6 時間閉塞貼付した。

試験項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。また、毎日一般状態を観察し、各感作直前、惹起直前及び観察終了時に各動物の体重を測定した。

[判定基準]	肉眼的変化なし	0
	散在または斑状の紅斑	1
	中等度び慢性紅斑	2
	強い紅斑と浮腫	3



「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。」

結 果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
				24 時間後				計	48 時間後				計		
	感作			惹起		皮膚反応評点				皮膚反応評点					
	0	1		2	3	0	1	2	3	24 時間	48 時間				
検体	25%検体	10%検体	20	20				1/20	20				0/20	0%	0%
	注射用水	10%検体	10	10				1/10	10				0/10	-	-
陽性対照	0.1%DCNB	0.1%DCNB	5		1	2	2	5/5				5	5/5	100%	100%
	アセトン	0.1%DCNB	5	5				0/5	5				0/5	-	-

検体処理群では、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では全例に明瞭な皮膚反応が認められた。

一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断される。