

### 3. 皮膚感作性

#### モルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料 No. 原体-6)

試験機関：バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1993年8月25日

検体の純度：

供試動物：DHPW系モルモット 雌 試験群20匹、対照群10匹、約5～7週齢  
試験開始時体重309～403g、

試験期間：約3週間

試験方法：Maximization法

試験濃度設定根拠；

#### 皮内感作

投与前24時間に刈毛した試験動物の背頸部の各長軸方向に、平行に3ヶ所皮内注射を行った。注射部位間の距離は約1～2cm、注射部位あたりの投与容量は0.1mLとした。

#### 感作群

- 1) Freundの完全アジュバントと滅菌生理食塩水の1:1混液
- 2) 滅菌生理食塩水とクレモホアEL(2%v/v)で調製した検体の5%液
- 3) 滅菌生理食塩水とクレモホアEL(2%v/v)で調製した検体の5%液と Freundの完全アジュバントとの等量混合液

対照群には検体を含まない溶液を調製し、同様に処理した。

#### 貼付感作(皮内注射1週間後)

貼付部は24時間前に10%ラウリル硫酸ナトリウム含有パラフィンオイルを塗布し、以下の調製液0.5mLを塗布した低アレルギー性のプラスター(2×4cm)を貼付し、アルミホイルで覆い粘着性テープで48時間固定した。暴露終了時、残った検体を滅菌生理食塩水で除去した。

感作群：滅菌生理食塩水とクレモホアEL(2%v/v)で調製した検体の20%液

対照群：検体を含まない溶液を調製し、同様に処理した。

### 貼付惹起 (貼付感作から2週間後)

投与24時間前に剃毛し左側腹部に、滅菌生理食塩水及びクレモホア EL (2% v/v) で調製した12及び20%液0.5mLを塗布した低アレルギー性プラスターを貼付し、24時間粘着性テープで固定した。右側腹部には滅菌生理食塩水とクレモホア EL (2%v/v) の調製液を塗布しプラスター貼付し対照とした。暴露終了時には滅菌生理食塩水で検体の残余を除去した。

### 反応の評価

検体除去後24及び48時間目に以下の判定基準に従って処理部位を肉眼的に観察した。

- 0=所見なし
- 1=部分的に軽度な紅斑
- 2=中程度の融合性紅斑
- 3=強度の紅斑および腫脹

### 試験結果

12%希釈液 (最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

|     | 動物数 | 24時間 |   |   |   |   | 48時間 |    |   |   |   |   |      |
|-----|-----|------|---|---|---|---|------|----|---|---|---|---|------|
|     |     | 評点   |   |   |   |   | 評点   |    |   |   |   |   |      |
|     |     | 0    | 1 | 2 | 3 | 4 | 計    | 0  | 1 | 2 | 3 | 4 | 計    |
| 対照群 | 紅斑  | 10   |   |   |   |   | 0/10 | 10 |   |   |   |   | 0/10 |
|     | 浮腫  | 10   |   |   |   |   |      | 10 |   |   |   |   |      |
| 試験群 | 紅斑  | 20   |   |   |   |   | 0/20 | 20 |   |   |   |   | 0/20 |
|     | 浮腫  | 20   |   |   |   |   |      | 20 |   |   |   |   |      |

20%希釈液 (最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

|     | 動物数 | 24時間 |   |   |   |   | 48時間 |    |   |   |   |   |      |
|-----|-----|------|---|---|---|---|------|----|---|---|---|---|------|
|     |     | 評点   |   |   |   |   | 評点   |    |   |   |   |   |      |
|     |     | 0    | 1 | 2 | 3 | 4 | 計    | 0  | 1 | 2 | 3 | 4 | 計    |
| 対照群 | 紅斑  | 10   |   |   |   |   |      | 10 |   |   |   |   |      |
|     | 浮腫  | 10   |   |   |   |   | 0/10 | 10 |   |   |   |   | 0/10 |
| 試験群 | 紅斑  | 20   |   |   |   |   |      | 20 |   |   |   |   |      |
|     | 浮腫  | 20   |   |   |   |   | 0/20 | 20 |   |   |   |   | 0/20 |

すべての動物に中毒症状は認められず、死亡例も認められなかった。  
12及び20%液ともに試験群及び対照群に皮膚反応は認められなかった。

以上の結果、検体はモルモットに対し皮膚感作性を示さないと判断された。

陽性対照として用いた 2-メルカプトベンゾチアゾールの試験結果を以下に示す。

皮膚反応を示した動物数(報告書作成日：1992年5月14日)

|     | 感作濃度 (%)        | 惹起濃度 (%) | 動物数 | 24 時間 |    |   |   | 48 時間 |     |   |   | 感作陽性率 (%) |     |
|-----|-----------------|----------|-----|-------|----|---|---|-------|-----|---|---|-----------|-----|
|     |                 |          |     | 評点    |    |   |   | 評点    |     |   |   | 24h       | 48h |
|     |                 |          |     | 0     | 1  | 2 | 3 | 0     | 1   | 2 | 3 |           |     |
| 試験群 | 皮内:2.5<br>貼布:40 | 40       | 20  | 4     | 16 |   |   | 6     | 14* |   |   | 80        | 70  |
|     |                 | 12       |     | 11    | 9  |   |   | 13    | 7*  |   |   | 45        | 35  |
|     |                 | 3        |     | 18    | 2* |   |   | 17    | 3*  |   |   | 10        | 15  |
|     |                 | 1        |     | 18    | 2* |   |   | 17    | 3*  |   |   | 10        | 15  |
| 対照群 | 皮内:0<br>貼布:0    | 40       | 10  | 10    |    |   |   | 10    |     |   |   | 0         | 0   |
|     |                 | 12       |     | 10    |    |   |   | 10    |     |   |   | 0         | 0   |
|     |                 | 3        |     | 10    |    |   |   | 10    |     |   |   | 0         | 0   |
|     |                 | 1        |     | 10    |    |   |   | 10    |     |   |   | 0         | 0   |

\*：評点は0であるが部分的鱗屑/痂皮形成を示した動物を含む

上記に示すように、既知の皮膚感作性陽性物質の 2-メルカプトベンゾチアゾールには明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

#### 4. 急性神経毒性

##### ラットを用いた急性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-7)

ラットの90日間反復経口神経毒性試験(資料No. 16)において、以下のとおり神経毒性を示唆する所見はみとめられないことから、除外申し出書とする。

要約すると、90日間反復経口神経毒性試験において15000ppm群雌雄の摂餌量の増加、2500ppm群雄、15000ppm群雌における体重減少が認められたことから、無毒性量は雄500ppm、雌2500ppmであった。いずれの投与群においても神経毒性影響は認められなかった。

## 5. 急性遅発性神経毒性

### ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-8)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)⑧ア及びイの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性毒性試験等他の試験成績から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有さず、また、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはない。

## 6. 90日間反復経口投与毒性

### (1) ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-9)

試験機関：バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

ライフサイエンスリサーチ (英国) (病理)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1992年5月5日

検体純度：

供試動物：ウィスター系 (WISW) ラット、1群雌雄各10匹

回復群として対照群及び最高投与群は雌雄各10匹を追加した。

試験開始時6~7週齢、平均体重 雄99g、雌99g

投与期間：13週間 (1990年4月3日投与開始) 及び回復期間4週間

試験方法：検体を0、400、2000及び10000ppmの濃度で粉末飼料に混ぜ、約13週間自由摂取させた。対照群には無処理の飼料を与えた。

回復群にはその後4週間無処理飼料を与えた。

投与量設定根拠；

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；動物は少なくとも1日2回 (週末及び休日は1回) 観察し、異常を記録し詳細な検査を週1回実施した。

400ppm群雌1匹は投与後5週目に鼻出血を伴い死亡した。その他に死亡例は認められず、投与の影響とは考えられなかった。

一般症状及び行動に投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前及び投与後毎週測定した。

投与の影響は認められなかった。

摂餌量；毎週測定した。

2000ppm群以上の雄及び10000ppm群雌に全期間で平均摂餌量の軽度増加が認められ、週により有意差がみられた。臨床症状に異常は認められず、回復群において変化が認められないことから、投与の影響とは考えられなかった。

検体摂取量；1日当たり平均検体摂取量(mg/kg/日)は以下の通りであった。

| 項目                 | 投与量<br>(ppm) | 雄 |      |       |       | 雌 |      |       |       |
|--------------------|--------------|---|------|-------|-------|---|------|-------|-------|
|                    |              | 0 | 400  | 2000  | 10000 | 0 | 400  | 2000  | 10000 |
| 検体摂取量<br>(mg/kg/日) | 主群           | - | 28.3 | 149.1 | 750.6 | - | 35.6 | 173.5 | 943.4 |
|                    | 回復群          | - | -    | -     | 745.6 | - | -    | -     | 926.3 |

飲水量；試験開始から終了日まで毎週測定した。

投与の影響は認められなかった。

眼科学検査；試験開始前及び投与終了時に対照群及び10000ppm群雌雄各10匹の瞳孔反射、眼球及びその周囲変化について検査した。更に散瞳後、間接検眼鏡を用いて水晶体及び眼底を検査し、スリットランプを用いて角膜を検査した。

検体に起因した所見はみられなかった。

臨床検査；主群は5、13/14週に全例、回復群は17週に全例臨床検査を行った。絶食はしなかった。

血液学的検査；エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

白血球百分率、赤血球形態、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数、トロンボプラスチン時間。

認められた統計学的有意差は、用量相関性がなかったり、数値は生理学的変動範囲内[Hb(g/L)-雌 135~169、Ht(L/L)-雌 0.42~0.51、MCHC(g/L)-雄 304~338、雌 306~343、MCH(pg)-雌 16.6~19.3、トロンボプラスチン時間(sec.)-雄 25.9~35.6、雌 24.0~33.4、単球(%)-雌 ~4]にあり、検体に起因した変化ではないと考えられた。

対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別          | 雄   |  |     |      |       |     | 雌     |       |       |     |      |       |       |
|-------------|-----|--|-----|------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|------|-------|-------|
|             | 検査週 |  | 5週  |      | 14週   |     | 17週回復 | 5週    |       | 14週 |      | 17週回復 |       |
| 項目          | ppm |  | 400 | 2000 | 10000 | 400 | 2000  | 10000 | 10000 | 400 | 2000 | 10000 | 10000 |
| 赤血球         |     |  | ↓96 |      |       |     |       |       |       |     |      |       |       |
| ヘモグロビン      |     |  |     |      |       |     |       |       | ↓94   | ↓93 | ↓96  |       |       |
| ヘマトクリット     |     |  |     |      |       |     |       |       | ↓94   | ↓96 |      |       |       |
| MCV         |     |  |     |      |       |     |       |       | ↓93   |     |      |       |       |
| MCH         |     |  |     |      |       |     |       |       |       |     |      |       | ↓97   |
| MCHC        |     |  |     |      |       |     |       |       | ↑103  | ↓97 |      |       |       |
| 血小板         |     |  |     |      | ↓90   |     |       |       |       |     |      |       |       |
| トロンボプラスチン時間 |     |  | ↓96 | ↓97  |       |     |       |       | ↓96   |     |      |       | ↓95   |
| リンパ球        |     |  |     |      |       |     |       |       |       |     | ↑104 |       |       |
| 分葉核好中球      |     |  |     |      |       |     |       |       |       |     | ↓69  |       |       |
| 単球          |     |  |     |      |       |     |       |       |       |     | ↓46  |       |       |

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p<0.05、 ↓ : p<0.01 (U検定)

血液生化学的検査；エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。グルコースは無麻酔絶食の動物の尾静脈から採血し、除蛋白処理を行った。

アルカリホスファターゼ (AP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ビリルビン、総蛋白、尿素、クレアチニン、コレステロール、グルコース、トリグリセリド、アルブミン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン及びクロリド。

400ppm 群で有意差が認められたが、その変動は軽度で用量相関性がみられず、正常変動範囲内 [ASAT (U/L) -雄 13.8~57.4、総蛋白 (g/L) -雄 61.2~72.1、ビリルビン ( $\mu\text{mol/L}$ ) -雌 1.2~3.3] であることなどにより、検体に起因した影響ではないと判断される。

2000 及び 10000ppm 群で肝臓に対する機能変化が認められた。2000ppm 群で GGT の増加、ASAT の低下、アルブミン、総蛋白の軽度増加がみられ、雄では肝臓重量の増加を伴っていた。10000ppm 群では上記項目により有意な影響が認められ、またビリルビン及びトリグリセリドの減少もみられた。

その他の項目には、特に毒性学的に意味のある変動は認められなかった。回復期間終了時では対照群と比較して全検査項目に重要な変動は認められず、主群で認められた変化は可逆性であったと判断される。



対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別       | 雄    |      |       |         |      |       |            | 雌    |      |       |         |      |       |            |
|----------|------|------|-------|---------|------|-------|------------|------|------|-------|---------|------|-------|------------|
|          | 5 週  |      |       | 13/14 週 |      |       | 17 週<br>回復 | 5 週  |      |       | 13/14 週 |      |       | 17 週<br>回復 |
| 項目 ppm   | 400  | 2000 | 10000 | 400     | 2000 | 10000 | 10000      | 400  | 2000 | 10000 | 400     | 2000 | 10000 | 10000      |
| ASAT     |      | ↓82  |       | ↓75     | ↓71  | ↓66   |            |      |      |       | ↓73     | ↓68  |       |            |
| ALAT     |      |      |       |         |      |       |            |      |      |       | ↓83     | ↓77  |       |            |
| AP       |      |      | ↓83   |         |      |       | ↓85        |      |      |       |         |      |       | ↓84        |
| GGT*     |      | ↑(2) | ↑(7)  |         | ↑(2) | ↑(6)  |            |      | ↑(2) | ↑(6)  |         | ↑(2) | ↑(7)  |            |
| コレステロール  |      | ↑119 |       |         | ↑121 |       |            |      |      |       |         |      |       | ↑118       |
| トリグリセリド* |      | ↓61  | ↓34   |         |      | ↓43   |            |      | ↓47  |       |         |      | ↓61   |            |
| 尿素       |      |      |       |         |      |       |            | ↑128 |      |       |         |      |       |            |
| ビリルビン    |      |      | ↓63   |         |      | ↓74   |            |      | ↓72  | ↓75   | ↓75     | ↓57  |       |            |
| 総蛋白      | ↑104 | ↑108 | ↑107  | ↑104    | ↑105 | ↑109  |            | ↑106 | ↑107 |       |         |      | ↑105  |            |
| アルブミン    |      | ↑104 | ↑105  |         | ↑103 | ↑108  |            |      |      |       |         |      |       |            |
| Na       |      |      |       |         |      |       |            |      | ↑101 |       | ↓99     | ↓99  |       |            |
| K        |      |      |       |         |      | ↓95   | ↑108       |      |      |       |         |      |       |            |
| Ca       |      | ↑104 | ↑104  |         |      | ↑103  |            | ↓98  | ↑103 | ↑102  | ↓99     | ↓99  |       |            |
| Cl       |      |      |       |         |      |       |            |      |      |       | ↓99     |      |       |            |
| P        |      |      |       | ↓88     |      |       |            |      | ↓98  |       |         |      |       |            |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01 (U 検定)

\* : 対照群の平均測定値が 0 U/L または 1 U/L のため実測値を ( ) 内に記載  
検体の影響と考えられた数値を下線で示した。

尿検査 ; 16 時間採尿しこの間給餌はしなかった。以下の項目を検査した。

蛋白、糖、潜血、ビリルビン、ケトン体、pH、ウロビリノーゲン、pH、尿量、  
比重及び沈渣。

2000ppm 群以上の雌の 5 週目に蛋白の増加が認められたが、用量相関性はみ  
られず、生理学的変動 (~0.47g/L) であり毒性学的に有意であるとは考えら  
れなかった。その他投与の影響は認められなかった。

対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別     | 雄   |      |       |         |      |       |            | 雌   |      |       |         |      |       |            |
|--------|-----|------|-------|---------|------|-------|------------|-----|------|-------|---------|------|-------|------------|
|        | 5 週 |      |       | 13/14 週 |      |       | 17 週<br>回復 | 5 週 |      |       | 13/14 週 |      |       | 17 週<br>回復 |
| 項目 ppm | 400 | 2000 | 10000 | 400     | 2000 | 10000 | 10000      | 400 | 2000 | 10000 | 400     | 2000 | 10000 | 10000      |
| 蛋白     |     | ↓51  |       |         |      |       |            |     | ↑189 | ↑173  |         |      |       |            |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p<0.01 (U 検定)

剖検；途中死亡(又は切迫屠殺動物)、投与終了時(主群)及び回復終了時(回復群)に全動物を剖検した。

死亡した 400ppm 群雌 1 例の肺は、部分的に暗赤色変色が認められた。  
主群、回復群とも投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了及び回復期間終了の剖検時に以下の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣

2000ppm 群以上の雄、10000ppm 群雌で肝臓実重量及び対体重比が有意に増加し、投与に起因した変化と考えられた。しかし、回復期間後には認められず、可逆性であったと判断される。他の臓器重量にみられた差異は軽度であった。

対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別  |      | 雄   |      |       |       | 雌   |      |       |       |
|-----|------|-----|------|-------|-------|-----|------|-------|-------|
| 検査週 |      | 主群  |      | 回復群   | 主群    |     | 回復群  |       |       |
| 項目  | ppm  | 400 | 2000 | 10000 | 10000 | 400 | 2000 | 10000 | 10000 |
| 肝臓  | 実重量  |     | ↑112 | ↑126  |       |     |      | ↑124  |       |
|     | 対体重比 |     | ↑109 | ↑120  |       |     |      | ↑125  |       |
| 脾臓  | 実重量  |     |      |       | ↑111  |     |      | ↓83   |       |
|     | 対体重比 |     | ↓85  | ↓87   | ↑112  |     |      | ↓83   |       |
| 腎臓  | 実重量  |     |      | ↑111  |       |     |      |       |       |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (U検定)

検体の影響と考えられた数値を下線で示した。

病理組織学的検査：投与終了時に全動物から以下の組織を採取し病理組織学的に検査した。回復群は、10000ppm 群の肝臓のみ検査した。

副腎、大動脈、骨髓、脳、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、精巣上部、眼、大腿骨、ハーダー氏腺、腎臓、外涙腺、胸骨、膀胱、皮膚（乳腺領域）、心臓、精巣、下垂体、骨格筋、坐骨神経、食道、卵巣、膵臓、前立腺、精のう、甲状腺、上皮小体、肝臓、リンパ節（腸間膜及び顎下）、胃、胸腺、気管、子宮、顎下腺、脾臓、脊髄、舌及び肉眼的異常組織。

10000ppm 群雌雄に肝細胞細胞質の均一な好酸性化が認められた。この変化は肝細胞にその他の変性所見も認められないことから、検体の直接的な毒作用による変化ではなく、代謝に関連した適応性変化と考えられた。2000ppm 群雌雄のハーダー氏腺にリンパ球増加/変性が認められ有意であった。この病変は 10000ppm 群では認められず、対照群でも認められた。従って、この変化は眼下静脈叢からの採血に関連しており、投与に起因した変化ではないと判断した。

回復群では小葉周囲肝細胞の ORO 染色陽性例が、対照群及び 10000ppm 群と同様に認められた。肝細胞細胞質の均一な好酸性化は、回復群では認

められないことから、可逆性であったと判断される。

死亡した 400ppm 群雌 1 例の所見は、肺末梢部の出血に限られており、投与の影響とはみなされなかった。

主な病理組織学的所見を下表に示す。

| 項目                     | ppm | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|------------------------|-----|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|                        |     | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 【検査数】                  |     | 10 | 10  | 10   | 10    | 10 | 10  | 10   | 10    |
| 副腎                     |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・皮質増生                  |     | 0  | 0   | 0    | 0     | 1  | 0   | 0    | 0     |
| ・束状帯空胞化                |     | 0  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 眼球                     |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・限局性網膜変性               |     | 0  | 2   | 0    | 1     | 2  | 1   | 0    | 0     |
| ハーパー氏腺                 |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・リンパ球増加/変性             |     | 2  | 5   | 8*   | 4     | 0  | 2   | 5*   | 3     |
| 腎                      |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・好塩基性尿細管               |     | 6  | 4   | 6    | 3     | 0  | 0   | 0    | 1     |
| ・限局性線維化                |     | 1  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| ・皮髄境界部の<br>リンパ球増加      |     | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
| 外涙腺                    |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・リンパ球増加                |     | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    | 0     |
| 肝臓                     |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・中心静脈周囲肝細胞<br>の均一な好酸性化 |     | 10 | 10  | 10   | 0***  | 0  | 0   | 0    | 0     |
| ・小葉全域肝細胞の<br>均一な好酸性化   |     | 0  | 0   | 0    | 10*** | 0  | 0   | 0    | 8***  |
| ・炎症                    |     | 0  | 0   | 2    | 1     | 2  | 1   | 0    | 0     |
| ・小葉周囲肝細胞<br>ORO 染色陽性   |     | 1  | 0   | 0    | 2     | 0  | 2   | 2    | 0     |
| 肺                      |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・肺炎                    |     | 0  | 0   | 1    | 3     | 2  | 0   | 1    | 2     |
| ・末梢部出血                 |     | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    | 0     |
| 下垂体                    |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・頭蓋咽頭のう胞               |     | 0  | 2   | 0    | 2     | 0  | 0   | 1    | 0     |
| 前立腺                    |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・化膿性炎症                 |     | 1  | 0   | 0    | 0     | -  | -   | -    | -     |
| 子宮                     |     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ・生理的拡張                 |     | -  | -   | -    | -     | 0  | 3   | 3    | 3     |

Fisher の直接確率法 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

#### 回復群における主要な病理所見

| 項目                   | ppm | 雄  |       | 雌  |       |
|----------------------|-----|----|-------|----|-------|
|                      |     | 0  | 10000 | 0  | 10000 |
| 【検査数】                |     | 10 | 10    | 10 | 10    |
| 肝臓                   |     |    |       |    |       |
| ・小葉周囲肝細胞<br>ORO 染色陽性 |     | 6  | 6     | 7  | 3     |

Fisher の直接確率法

以上の結果、2000ppm 群雌雄に肝機能への影響を示唆する GGT の増加などの生化学的変化、雄で肝臓重量の増加がみられた。10000ppm 群ではこれらの影響はより顕著に認められ、病理組織学的検査では肝臓細胞質の均一な好酸性化が認められた。しかし、これらの変化は肝薬物代謝酵素誘導が示唆される適応反応と考えられた。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄共 10000ppm (雄：750.6mg/kg/日、雌：943.4 mg/kg/日) と結論された。

[申請者注]

雄では生化学的変化を伴う肝重量の増加が2000ppm以上で認められていることを考慮し、無毒性量400ppm (28.3mg/kg/日) とした。雌では2000ppm 群で肝機能酵素の増加のみがみられたことから、無毒性量を2000ppm (173.5mg/kg/日) と判断した。

(2) イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-10)

試験機関：バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1994 年 4 月 26 日

検体純度：

供試動物：ビーグル犬 (Bor:Beag strain)、1 群雌雄各 4 匹、試験開始時 25～27 週齢

投与期間：90 日間 (1991 年 11 月～1992 年 2 月)

試験方法：検体を 0、100、700、5000ppm の濃度で飼料に混ぜ、一定量 (1～8 週は 300g、それ以降は 350g) を 13 週間与えた。

投与量設定根拠：

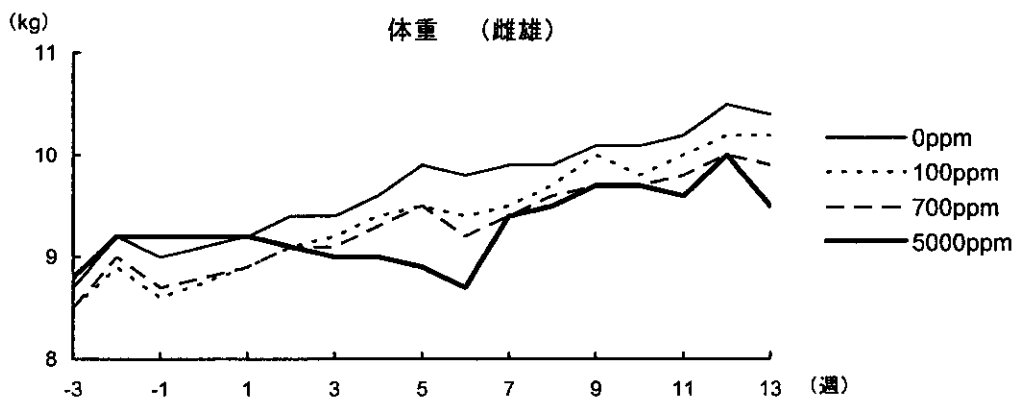
試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；外観及び行動を毎日数回観察した。

5000ppm 群雄 1 匹、雌 2 匹は投与後 1 から 6 週目にかけて削瘦などの一般状態の悪化を呈したため 7 週目に切迫屠殺した。その他死亡例は認められなかった。100 及び 700ppm 群雌雄に投与の影響は認められなかった。

体重変化；毎週測定した。

5000ppm 群では 1～6 週に平均体重が減少 (摂餌量の低下による) した。しかし一般状態の悪化を呈した 3 匹を切迫屠殺した後は、この群の体重増加量は対照群と同等となった。100 及び 700ppm 群では投与の影響は認められなかった。



摂餌量及び飲水量；毎日測定した。飲水量は容器が空になる頻度から判断した。

5000ppm 群の切迫屠殺例の雄 1 匹と雌 2 匹では、試験前半に飼料の食べ残しを認めた。100 及び 700ppm 群では投与の影響は認められなかった。飲水量の検査では特記すべき異常は認められなかった。

検体摂取量；1 日当たりの検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | 検体摂取量 (mg/kg/日) |       |
|-----------|-----------------|-------|
|           | 雄               | 雌     |
| 0         | -               | -     |
| 100       | 3.23            | 3.55  |
| 700       | 22.7            | 25.2  |
| 5000      | 168.9           | 167.5 |

眼科学検査；試験開始前、試験中間及び試験終了直前に実施した。

投与に起因した異常所見はみられなかった。

理学検査；心電図検査を試験開始前、試験中間及び試験終了直前に実施した。血圧の測定は大腿動脈で行った。反射（瞳孔、角膜、膝蓋、伸筋、体位、屈筋）測定、体温及び心拍数を測定した。

心電図、血圧、反射機能、体温、心拍数に投与に関連した異常所見は認められなかった。

血液学検査；試験開始前、投与後 2、6、13 週目に頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンボプラスチン時間、血液沈降速度、白血球分画、赤血球形態。

投与による血液毒性や造血臓器への影響は認められなかった。

血液生化学的検査；試験開始前、投与後 2、6、13 週目に定期的に頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

尿素、クレアチニン、総蛋白質、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アルカリホスファターゼ (AP)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、乳酸脱水素酵素、アセチルコリンエステラーゼ、クレアチンキナーゼ、トリヨードサイロニン、サイロキシン、血清サイロキシン結合能、ビリルビン、コレステロール。トリグリセリドは血漿を用いて測定した。鉄、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、マグネシウムは血清、血糖は除蛋白処理した血液を用いて測定した。試験終了時に摘出した肝臓を用い、チトクローム P-450、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ、トリグリセリドを測定した。

5000ppm 群で ALAT、ASAT、AP、GLDH 及びビリルビン量に増加が認められた。700ppm では ALAT、AP、GLDH の活性の増加が認められた。その他の項目では投与の影響は認められなかった。

対照群と差のみられた項目を下表に示す。

| 項目 ppm | 2 週 |     |      | 6 週 |     |      | 13 週 |     |      |
|--------|-----|-----|------|-----|-----|------|------|-----|------|
|        | 100 | 700 | 5000 | 100 | 700 | 5000 | 100  | 700 | 5000 |
| 雄      |     |     |      |     |     |      |      |     |      |
| ASAT   |     |     | 130  |     |     | 119  |      |     |      |
| ALAT   |     |     | 306  |     |     | 506  | 261  | 147 |      |
| AP     |     | 104 | 197  |     | 122 | 196  | 159  | 114 |      |
| GLDH   |     |     | 143  |     |     | 216  |      | 137 |      |
| ビリルビン  |     |     | 171  |     |     | 220  |      |     |      |
| 雌      |     |     |      |     |     |      |      |     |      |
| ASAT   |     |     | 103  |     |     | 145  |      |     |      |
| ALAT   |     |     | 469  |     | 250 | 533  | 287  |     |      |
| AP     |     | 108 | 209  |     | 163 | 160  | 180  | 139 |      |
| GLDH   |     |     | 268  |     | 208 | 358  |      | 159 |      |
| ビリルビン  |     |     | 158  |     |     | 192  |      |     |      |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

プロトポルフィリンIXの測定；全動物の肝臓、対照群及び 5000ppm 群の腎臓組織中のプロトポルフィリンIXを測定した。

肝臓では 700、5000ppm 群では個体により大きなバラツキはあるものの、顕著な蓄積が認められ、特に 5000ppm 群の切迫屠殺例では顕著であった。100ppm 群では全例プロトポルフィリンIXの蓄積は認められなかった。腎臓では 5000ppm 群の切迫屠殺動物のみに蓄積が認められた。

結果を下表に示す。

| 性別       |     | 雄         |           | 雌         |           |
|----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 用量 (ppm) |     | 肝臓 nmol/g | 腎臓 nmol/g | 肝臓 nmol/g | 腎臓 nmol/g |
| 0        | 平均値 | 0.068     | 0.057     | 0.124     | 0.037     |
|          | 最大値 | 0.103     | 0.073     | 0.140     | 0.048     |
|          | 最小値 | 0.039     | <0.040    | 0.103     | <0.030    |
| 100      | 平均値 | 0.185     |           | 0.138     |           |
|          | 最大値 | 0.248     |           | 0.167     |           |
|          | 最小値 | 0.112     |           | 0.090     |           |
| 700      | 平均値 | 67.1      |           | 30.1      |           |
|          | 最大値 | 140.0     |           | 76.0      |           |
|          | 最小値 | 0.141     |           | 0.181     |           |
| 5000*    | 平均値 | 332       | 0.213     | 297       | 0.0535    |
|          | 最大値 | 1151.0    | 0.640     | 623.7     | 1.550     |
|          | 最小値 | 3.87      | 0.053     | 0.363     | 0.042     |

\*：7週目に切迫屠殺例のデータを含む

尿検査；試験開始前、投与後 2、6、13 週目に採尿し、以下の項目を検査した。

蛋白、糖、潜血、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、尿素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クレアチニン及び沈渣。

投与に起因した影響は認められなかった。

剖検；投与終了時に全動物を剖検した。

5000ppm 群の切迫屠殺動物 3 例(雄 1 例, 雌 2 例)では、肝臓の黒褐色化、胆のう内の胆汁濃縮と異常色調及び細砂様粒子がみられ、そのうち 2 例(雌雄各 1 例)では腹水の貯留が認められた。胸腺の退縮がこの 3 匹に加え、別の 3 匹(雄 2 例, 雌 1 例)にもみられた。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定した。対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、腎臓、膵臓、甲状腺（上皮小体を含む）、卵巣、前立腺及び精巣

5000ppm 群では肝臓実重量及び対体重比の増加、700ppm 群では増加傾向がみられた。100ppm 群では軽度増加が認められたが、対照群 1 例で高値がみられ、それと比較した場合差が認められず、肝臓機能の変化や肝臓組織学的所見を伴わなかった。

その他の臓器には投与に起因した変化は認められなかった。

| 性別 |      | 雄   |     |      | 雌   |     |      |
|----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 項目 | ppm  | 100 | 700 | 5000 | 100 | 700 | 5000 |
| 肝臓 | 実重量  | 107 | 115 | 117  | 110 | 108 | 131  |
|    | 対体重比 | 111 | 121 | 131  | 112 | 117 | 189  |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

病理組織学的検査；投与終了時に全動物について以下の臓器を病理組織学的に検査した。

副腎、大動脈、骨髄、骨（大腿骨、胸骨）、精巣上体、食道、眼、胆のう、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、肝臓、肺、乳腺、リンパ節（腸間膜、顎下）、視神経、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、坐骨神経、骨格筋（大腿）、皮膚、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、脳（大脳、小脳）、唾液腺（耳下腺、顎下腺）、舌、扁桃、膈及び異常組織。

700 及び 5000ppm 群の肝臓に単細胞壊死、染色性変化、プロトポルフィリン様色素沈着が認められ、特に 5000ppm 群切迫屠殺動物で顕著に検体の影響を強くうけたものと推察された。5000ppm 群 8 例中 6 例の肝細胞に、小胞体増加様変化がみられた。5000ppm 群でみられた胸腺の退縮は、投与に関連した二次的变化と考えられた。



主な病変を以下に示した。

主要な病理組織学的所見

| 臓器                     | 性別  | 雄 |     |     |      | 雌 |     |     |      |
|------------------------|-----|---|-----|-----|------|---|-----|-----|------|
|                        |     | 0 | 100 | 700 | 5000 | 0 | 100 | 700 | 5000 |
| 所見                     | ppm |   |     |     |      |   |     |     |      |
| 【検査数】                  |     | 4 | 4   | 4   | 4    | 4 | 4   | 4   | 4    |
| 副腎                     |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・皮質空胞化                 |     | 1 | 0   | 1   | 1    | 0 | 1   | 0   | 0    |
| 坐骨神経                   |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・円形細胞浸潤                |     | 0 | 0   | 0   | 1    | 0 | 0   | 0   | 0    |
| 胆のう                    |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・腺腔内色素沈着               |     | 0 | 0   | 0   | 1    | 0 | 0   | 0   | 0    |
| 気管                     |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・炎症                    |     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0 | 0   | 0   | 1    |
| 腎臓                     |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・上皮空胞化                 |     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0 | 1   | 0   | 0    |
| ・円形細胞浸潤                |     | 0 | 2   | 1   | 0    | 0 | 0   | 1   | 0    |
| 肝臓                     |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・単細胞壊死                 |     | 0 | 0   | 1   | 3    | 0 | 0   | 1   | 2    |
| ・染色性変化                 |     | 0 | 1   | 2   | 4    | 0 | 0   | 2   | 4    |
| ・色素沈着                  |     | 0 | 0   | 3   | 3    | 0 | 0   | 2   | 3    |
| ・複屈折性                  |     | 0 | 0   | 0   | 1    | 0 | 0   | 1   | 2    |
| ・萎縮                    |     | 0 | 0   | 0   | 1    | 0 | 0   | 0   | 1    |
| ・小胞体増加様変化 <sup>#</sup> |     | 0 | 0   | 0   | 3    | 0 | 0   | 0   | 3    |
| ・円形細胞浸潤                |     | 1 | 2   | 3   | 1    | 3 | 2   | 2   | 2    |
| 肺                      |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・円形細胞浸潤                |     | 2 | 2   | 0   | 1    | 0 | 0   | 0   | 3    |
| ・色素沈着                  |     | 1 | 0   | 0   | 0    | 0 | 0   | 0   | 2    |
| 食道                     |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・円形細胞浸潤                |     | 0 | 0   | 2   | 0    | 0 | 0   | 0   | 1    |
| 胃                      |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・巨細胞形成                 |     | 0 | 1   | 1   | 0    | 0 | 0   | 0   | 0    |
| 胸腺                     |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・退縮                    |     | 0 | 0   | 0   | 3    | 0 | 0   | 0   | 3    |
| 甲状腺                    |     |   |     |     |      |   |     |     |      |
| ・上皮扁平化                 |     | 0 | 0   | 0   | 1    | 0 | 0   | 0   | 3    |
| ・C-細胞過形成               |     | 1 |     | 2   | 1    | 0 | 0   | 1   | 1    |

$\chi^2$ 検定

<sup>#</sup> 申請者注：病理組織学的検査において肝に認めた「小胞体増加様変化」は、好酸性のらせん状構造物を肝細胞内に認めた所見である。その後、ホルマリン固定材料をグルタルアルデヒドで再固定し、新たに電子顕微鏡検査を行った結果、らせん状構造物は滑面小胞体であることが示唆された。

以上の結果、700ppm では肝機能酵素の増加、プロトポルフィリンIXの蓄積、肝臓比重量の増加及び病理組織学的変化等肝臓に対する影響が認められた。5000ppm 群では上記所見はより顕著にみられ、一般状態の悪化、体重増加量減少（1～6 週）が認められた。100ppm 群では、肝臓の体重比重量がわずかに増加したが、対照群の 1 例でも高値を示し、それと比較すると差が認められず、また肝臓機能の変化や肝臓組織学的所見を伴わなかったことから、本被験物質に起因した変化とは考えられなかった。

従って、無毒性量は雌雄とも 100ppm(雄 3.23mg/kg/日、雌 3.55mg/kg/日)であった。

(3) イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-11)

試験機関：バイエル コーポレーション 毒性研究所 (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1995 年 6 月 27 日

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、試験開始時 19～21 週齢

投与期間：3 ヶ月間 (1994 年 3 月～1994 年 6 月)

試験方法：検体を 0、100、500、5000、20000ppm の濃度で飼料に混ぜ一定量を 13 週間与えた。

投与量設定根拠；

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；全動物を最低 1 日 1 回観察した。

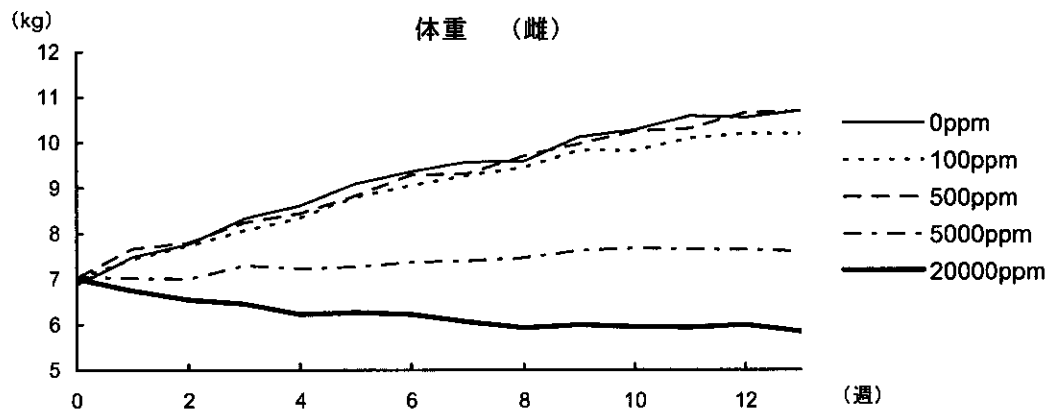
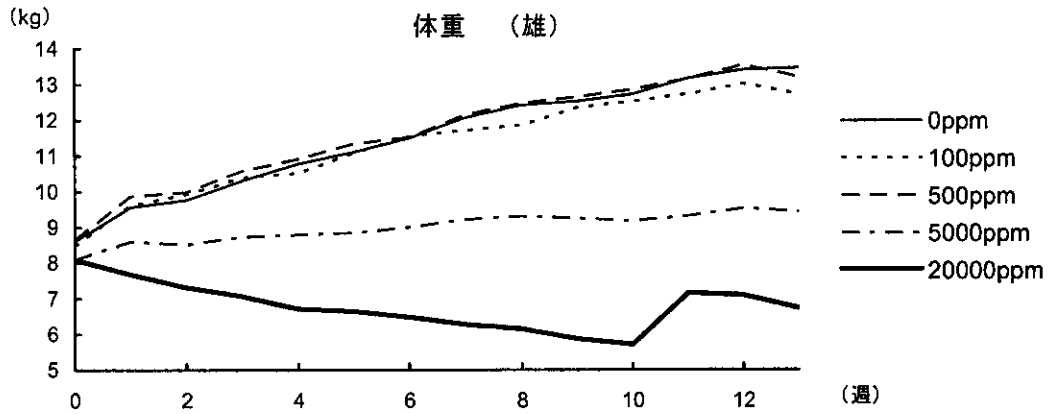
20000ppm 群雄 2 匹を投与後 70 日目に切迫屠殺した。雄 1 匹は 93 日目に死亡した。

5000 及び 20000ppm 群雌雄で消瘦、被毛粗剛、四肢の冷感が認められた。

体重；毎週測定した。

20000ppm 群雌雄の体重は試験期間中減少傾向を示し、5000ppm 群雌雄では体重増加抑制が認められた。100 及び 500ppm 群では投与の影響は認められなかった。

体重のグラフを次頁に示した。



摂餌量；毎日摂餌量を測定した。

5000ppm と 20000ppm 群の雌雄の摂餌量は試験期間中、対照群に比較して有意に低値であった。

検体摂取量；1日当たりの検体摂取量(mg/kg/日)は以下の通りであった。

| 投与量(ppm) | 雄      | 雌      |
|----------|--------|--------|
| 0        | -      | -      |
| 100      | 3.55   | 3.51   |
| 500      | 17.23  | 17.19  |
| 5000     | 151.16 | 157.35 |
| 20000    | 345.88 | 496.59 |

眼科学検査；試験開始前及び試験終了直前に実施した。

20000ppm 群では視神経円盤及びタペタムの退色が認められた。摂餌量の減少による栄養不良の結果と考えられ、病理組織学的損傷は認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

心電図検査及び血圧測定；試験開始前、試験中間期及び試験終了直前に実施した。

5000 及び 20000ppm 群雌雄では中間及び終了時に、Q-T 間隔の延長、5000 及び 20000ppm 群雌では、P AMP の低下がみられた。これらの所見は摂餌量の減少による栄養不良に伴う二次的なものと考えられた。  
血圧は投与の影響は認められなかった。

臨床神経学的検査；試験開始前及び終了直前に腱反射、瞳孔反射、一般行動、体位反応/反射、歩行、脳神経反応及び脊髄反応、胸部聴診及び直腸温測定を実施した。

5000 及び 20000ppm 群雌雄に筋肉量の減少（萎縮）が認められ、これは摂餌量の減少による栄養不良に伴う二次的なものと考えられた。神経学的な障害は認められず、直腸温及び胸部聴診にいずれの影響も認められなかった。

血液学検査；試験開始前、投与後 1、2、3 ヶ月日に一晚絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、網状赤血球数、ハインツ小体、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、血液沈降速度、血色素濃度分布幅<sup>#</sup>、白血球分画、赤血球形態。

500ppm 群以上の雌雄で血色素濃度分布幅の有意な増加、5000ppm 群以上の雌で MCHC の減少、5000ppm 群以上の雄及び 500ppm 群以上の雌で低色素性赤血球、5000ppm 群以上の雌雄で血小板数の増加、500ppm 群以上の雄及び 5000ppm 群以上の雌で APTT の減少、20000ppm 群雌で赤血球数及びヘモグロビン量の減少、MCV の増加は投与の影響による変動と考えられた。これらの変化から 500ppm 群以上で軽度の貧血が示唆された。  
その他にみられた有意差は、背景データ内であり (MCHC; 雄-31.69~36.04、雌-34.05~35.68、赤血球数( $10^6/\text{mm}^3$ ); 雌-6.13~8.09、ヘモグロビン量 (g/dL); 雌-14.12~18.47)、あるいはストレスの影響 (白血球百分比) などの理由から投与の影響とは考えられなかった。

<sup>#</sup>血色素濃度分布幅：

血色素濃度からみた赤血球が分布する血色素濃度範囲の幅

血液学検査：対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別                      | 雄   |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       |     |      |      |
|-------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-----|------|------|
|                         | 検査月 | 1ヶ月 |      |      |      | 2ヶ月  |       |      |      | 3ヶ月  |       |     |      |      |
|                         |     | 項目  | ppm  | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100 | 500  | 5000 |
| 血小板数                    |     |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       |     | ↑156 | ↑168 |
| 白血球数                    |     |     |      |      |      |      |       |      |      | ↓83  | ↓83   |     |      |      |
| MCHC                    |     |     |      |      |      |      | ↓97   | ↓97  | ↓97  |      |       |     |      |      |
| 血色素濃度分布幅                |     |     | ↑114 | ↑150 | ↑167 |      | ↑110  | ↑120 | ↑139 |      |       |     |      |      |
| 低色素性赤血球(個) <sup>A</sup> |     |     |      | ↑1   | ↑2   |      |       |      |      |      |       |     |      |      |
| APPT                    |     |     | ↓90  | ↓88  | ↓85  |      |       |      |      |      |       | ↓93 | ↓93  |      |
| 分葉核好中球(%)               |     |     | ↑116 |      |      |      |       |      |      |      |       |     |      |      |

| 性別                      | 雌   |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |
|-------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|
|                         | 検査月 | 1ヶ月 |      |      |      | 2ヶ月  |       |      |      | 3ヶ月  |       |      |      |      |
|                         |     | 項目  | ppm  | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100  | 500  | 5000 |
| 血小板数                    |     |     |      |      |      |      | ↑162  | ↑155 |      |      |       | ↑155 | ↑194 |      |
| 赤血球数                    |     |     |      |      |      |      |       |      | ↓89  |      | ↓89   | ↓82  | ↓70  |      |
| ヘモグロビン量                 |     |     |      |      |      |      |       |      | ↓89  |      | ↓89   | ↓83  | ↓73  |      |
| ヘマトクリット量                |     |     |      |      |      |      |       |      | ↓87  |      |       |      |      |      |
| MCV                     |     |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      | ↑108 |
| MCHC                    |     |     |      | ↓97  | ↓94  |      |       | ↓98  | ↓96  |      | ↓98   | ↓97  | ↓95  |      |
| 血色素濃度分布幅                |     |     | ↑124 | ↑168 | ↑183 |      | ↑126  | ↑155 | ↑144 |      | ↑119  | ↑130 | ↑118 |      |
| 低色素性赤血球(個) <sup>A</sup> |     |     | ↑1   | ↑2   | ↑2   |      |       |      | ↑1   |      |       |      |      |      |
| APPT                    |     |     |      |      |      |      |       |      | ↓82  |      |       | ↓90  | ↓88  |      |
| 対ヘモグロビン                 |     |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       | ↑140 | ↑220 |      |
| 好塩基球(%)                 |     |     |      |      | ↓40  |      |       |      | ↓40  |      |       |      |      | ↓25  |
| リンパ球(%)                 |     |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       | ↓78  |      |      |
| 単球(%)                   |     |     |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      | ↑134 |

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの  
 ↑↓：p<0.05 (ANOVA、t-検定)、 A：対照群が‘0’のため実数で示した。  
 検体の影響と考えられた数値を下線で示した

血液生化学的検査；試験開始前、投与後 1、2、3 ヶ月目に一晚絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

血糖、尿素、クレアチニン、尿酸、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アルカリホスファターゼ (AP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、トリヨードサイロニン ( $T_3$ )、サイロキシシン ( $T_4$ )、トリヨードサイロニン吸収率、ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、マグネシウム、血漿コリンエステラーゼ、胆汁酸

500ppm 群以上の雌と 5000ppm 群以上の雄でトリグリセリドが有意に増加した。5000ppm 群以上の雄と 20000ppm 群の雌でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、5000ppm 群以上の雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと総ビリルビンの増加、20000ppm 群の雌雄でカルシウムの減少、20000ppm 群の雄で胆汁酸の増加そして同群雌でコレステロールの増加もみられた。これらの所見は、検体の影響と考えられ、検体の肝臓への作用を示唆するものであった。

その他の変化としては、血糖の低下 (5000ppm 以上の雌雄)、アルブミンの減少 (5000ppm 以上の雌雄)、総蛋白の減少 (5000ppm 以上の雌雄)、サイロキシシンの減少 (5000ppm の雄、20000ppm の雌雄)、トリヨードサイロニンの減少 (5000ppm 以上の雌雄) がみられ、これらは検体投与によって誘発された著明な摂餌量減少の結果による低栄養に伴う二次的 (間接的) な影響と考えられた (毒性資料 No. 原体-12 参照)。その他で有意差の認められた項目については、用量相関性や時間的関連性がないなどの理由により、検体の影響とはみなされなかった。

血液生化学的検査：対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別                 | 雄   |      |      |      |       |     |     |      |       |      |     |      |       |
|--------------------|-----|------|------|------|-------|-----|-----|------|-------|------|-----|------|-------|
|                    | 検査月 | 1ヶ月  |      |      |       | 2ヶ月 |     |      |       | 3ヶ月  |     |      |       |
| 所見                 | ppm | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100 | 500 | 5000 | 20000 | 100  | 500 | 5000 | 20000 |
| ナトリウム              |     |      | ↑101 | ↑101 |       |     |     |      |       |      |     |      |       |
| カリウム               |     |      |      |      |       |     |     |      |       |      |     |      | ↑113  |
| クロリド               |     |      |      |      |       |     |     |      |       |      |     |      | ↑105  |
| 尿素                 |     |      |      |      |       | ↓69 |     |      |       |      |     |      |       |
| 血糖                 |     |      |      | ↓79  |       | ↓82 |     | ↓68  | ↓67   |      |     | ↓73  | ↓72   |
| クレアチニン             |     |      | ↓88  |      |       |     |     |      |       |      |     |      |       |
| 尿酸                 |     |      |      | ↑150 | ↑150  |     |     |      | ↑400  |      |     |      |       |
| トリグリセリド            |     |      |      | ↑178 | ↑203  |     |     | ↑144 | ↑205  | ↑133 |     | ↑190 | ↑206  |
| ASAT               |     | ↑113 |      | ↑213 | ↑170  |     |     |      |       |      |     | ↑203 | ↑173  |
| ALAT               |     |      |      |      |       |     |     | ↑373 | ↑355  |      |     | ↑500 | ↑577  |
| γ-GTP              |     |      |      |      |       |     |     |      | ↑700  |      |     |      |       |
| 総ビリルビン             |     |      |      | ↑210 | ↑190  |     |     |      | ↑190  |      |     |      |       |
| 総蛋白                |     |      |      |      | ↓83   |     |     | ↓85  | ↓80   |      |     | ↓93  | ↓75   |
| アルブミン              |     |      |      | ↓77  | ↓67   |     | ↓94 | ↓69  | ↓59   |      | ↓91 | ↓72  | ↓53   |
| カルシウム              |     |      | ↓91  | ↓93  | ↓90   |     |     | ↓93  | ↓89   |      |     |      | ↓88   |
| グロブリン              |     |      |      | ↑118 |       |     |     |      |       |      |     | ↑120 |       |
| 胆汁酸                |     |      |      |      |       |     |     |      |       |      |     |      | ↑212  |
| T <sub>4</sub>     |     |      |      | ↓45  | ↓22   |     |     | ↓48  | ↓26   |      |     |      |       |
| T <sub>3</sub>     |     |      |      | ↓71  | ↓28   |     |     | ↓57  | ↓29   |      |     |      | ↓14   |
| T <sub>3</sub> 吸収率 |     | ↑111 |      | ↑118 | ↑117  |     |     |      |       |      |     |      | ↑114  |

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

↑↓：p<0.05 (ANOVAとt-検定)

検体の影響と考えられた数値を下線で示した

[申請者注]

残留農薬安全性評価委員会において、雄の100ppmにおける血糖の低下およびトリグリセリドの上昇について、この変化については以下の2点により検体に起因した変化ではないことが了承されている。

100ppmでの血糖およびトリグリセリドの変化は、背景データ範囲内にあったことおよび500ppmでは有意な低下が認められていないこと。

背景データ 雄 血糖；80.8~121.7mg/dL，トリグリセリド；21.2~64.0mg/dL



血液生化学的検査：対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別             | 雌   |      |      |       |     |      |      |       |     |      |      |       |
|----------------|-----|------|------|-------|-----|------|------|-------|-----|------|------|-------|
|                | 1ヶ月 |      |      |       | 2ヶ月 |      |      |       | 3ヶ月 |      |      |       |
| 検査月            |     |      |      |       |     |      |      |       |     |      |      |       |
| 所見 ppm         | 100 | 500  | 5000 | 20000 | 100 | 500  | 5000 | 20000 | 100 | 500  | 5000 | 20000 |
| ナトリウム          |     |      |      |       | ↓97 | ↓97  | ↓98  |       |     | ↓97  | ↓97  | ↓96   |
| クロリド           |     |      |      |       |     |      |      | ↑101  |     |      |      |       |
| 血糖             |     |      | ↓73  | ↓76   |     |      | ↓69  | ↓65   |     |      |      | ↓68   |
| 尿酸             |     |      |      |       |     |      |      | ↑300  |     |      |      |       |
| トリグリセリド        |     | ↑137 | ↑144 | ↑192  |     | ↑150 | ↑169 | ↑207  |     | ↑125 | ↑137 | ↑180  |
| コレステロール        |     |      |      |       |     |      |      |       |     |      |      | ↑130  |
| LDH            |     |      | ↑275 |       |     | ↑207 | ↑316 | ↑208  |     |      |      |       |
| ALAT           |     |      |      |       |     |      |      |       |     |      |      | ↑439  |
| AP             |     |      |      |       |     | ↑122 | ↑180 |       |     |      | ↑208 |       |
| 総蛋白            |     |      |      |       |     |      |      | ↓78   |     | ↓90  | ↓90  | ↓75   |
| アルブミン          |     |      |      | ↓70   |     |      | ↓81  | ↓57   |     | ↓88  | ↓79  | ↓52   |
| カルシウム          |     |      |      |       |     |      | ↓94  | ↓86   |     | ↓93  | ↓91  | ↓83   |
| T <sub>4</sub> |     |      |      | ↓17   |     |      |      | ↓26   |     |      |      | ↓16   |
| T <sub>3</sub> |     |      | ↓71  | ↓28   |     |      | ↓57  | ↓28   |     |      | ↓71  | ↓14   |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p < 0.05 (ANOVA と t-検定)、検体の影響と考えられた数値を下線で示した

肝生化学的検査；試験終了時に摘出した肝臓について、チトクローム P-450、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ、プロトポルフィリンIX、グルタミン酸脱水素酵素、トリグリセリドを測定した。

500ppm 群雌でチトクローム P-450、O-デメチラーゼが有意に増加し、雄で N-デメチラーゼが有意に増加した。5000ppm 群以上では P-450 は有意な増加は雌で認められたものの、用量に依存した増加はみられず、また、O、N-デメチラーゼはともに、対照群と同等か弱い活性であった。これらの結果から 500ppm 群以上では肝臓の酵素誘導が起こっているが、5000ppm 以上では栄養不良のために蛋白質の異化作用により活性が上がっていないものと推測された。500、5000、20000ppm 群雌雄でプロトポルフィリンIXの有意な蓄積が認められた。

肝生化学的検査：対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別           | 雄   |     |      |      |       | 雌   |     |      |      |       |
|--------------|-----|-----|------|------|-------|-----|-----|------|------|-------|
|              | 0   | 100 | 500  | 5000 | 20000 | 0   | 100 | 500  | 5000 | 20000 |
| 所見 ppm       |     |     |      |      |       |     |     |      |      |       |
| チトクローム P-450 |     |     |      |      |       |     |     | ↑400 | ↑300 | ↑320  |
| O-デメチラーゼ     |     |     |      | ↓47  | ↓34   |     |     | ↑188 |      |       |
| N-デメチラーゼ     |     |     | ↑191 |      |       |     |     |      |      |       |
| プロトポルフィリンIX  | 0.3 | 0.3 | ↑23  | ↑64  | ↑297  | 0.3 | 0.2 | ↑8.5 | ↑127 | ↑237  |

↑ ↓ : p < 0.05 (ANOVA と t-検定)

実数値で示したプロトポルフィリンIX (nmol/g) を除き、表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

尿検査；試験開始前、1、2、3ヶ月目に採尿し、以下の項目を検査した。

比重、蛋白、糖、潜血、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、pH、亜硝酸塩、白血球及び沈渣

投与に起因した影響は認められなかった。

剖検；投与終了時に全動物を剖検した。

5000 及び 20000ppm 群雌雄で胆のう内に黒色胆汁と粒状物及び暗黒色の肝臓萎縮が認められた。また、5000 及び 20000ppm 群で精巣や第二次性徴にかかる臓器の大きさの減少が観察されたが、検体投与による摂餌量の低下に伴った低栄養による二次的（間接的）な影響と考えられた。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定した。対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、腎臓、甲状腺、下垂体、精巣、卵巣

5000 及び 20000ppm 群雌雄の肝臓対体重比の有意な増加が認められた。その他の副腎、脳、肺、腎臓の対体重比の有意な増加は、体重減少に起因するものであった。このことは、脳比重量の計算と共分散分析の解析により確認された。

対照群と比べ有意差の認められた臓器を下表に示す。

| 性別     | 雄    |      |      |       |      |      |      |       | 雌   |     |      |       |      |     |      |       |
|--------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-----|-----|------|-------|------|-----|------|-------|
|        | 実重量  |      |      |       | 対体重比 |      |      |       | 実重量 |     |      |       | 対体重比 |     |      |       |
| 臓器 ppm | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100  | 500  | 5000 | 20000 | 100 | 500 | 5000 | 20000 | 100  | 500 | 5000 | 20000 |
| 終体重    |      |      | ↓69  | ↓62   |      |      |      |       |     |     | ↓70  | ↓55   |      |     |      |       |
| 副腎     |      |      |      |       |      |      |      | ↑200  |     |     |      |       |      |     |      |       |
| 脳      |      |      |      |       | ↑114 |      | ↑146 | ↑172  |     |     |      |       |      |     | ↑160 | ↑180  |
| 心臓     |      |      | ↓71  |       |      |      |      |       |     |     | ↓68  | ↓59   |      |     |      | ↑162  |
| 腎臓     | ↑125 | ↑120 |      |       | ↑129 | ↑120 | ↑130 | ↑154  |     |     |      |       |      |     |      |       |
| 肝臓     |      |      |      |       |      |      | ↑155 | ↑180  |     |     |      |       |      |     | ↑148 | ↑175  |
| 肺      |      | ↑120 |      |       |      |      |      |       |     |     |      |       |      |     |      |       |
| 脾臓     |      |      |      |       |      |      |      |       |     |     |      | ↓46   |      |     | ↑148 | ↑171  |
| 下垂体    |      |      |      |       |      |      |      |       |     |     |      | ↓73   |      |     |      |       |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p < 0.05 (ANOVA と t-検定)

病理組織学的所見；投与終了時に全動物について以下の臓器を病理組織学的に検査した。

副腎、大動脈、骨髄（大腿骨）、骨（大腿骨、胸骨）、精巣上体、食道、眼、胆のう、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、肝臓、肺臓、乳腺、腸間膜リンパ節、視神経、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脾臓、胃（底、幽門部）、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、内耳、喉頭、鼻、唾液腺及び異常組織

500ppm 群以上の雌雄で肝障害（小葉中心性の肝細胞の膨化や細胞質の空胞化及び好酸性の顆粒状細胞質）と肝細胞や Kupffer 細胞の色素沈着（プロトポルフィリンIXと同定されている）が認められた。肝細胞壊死が500ppm 群以上の雄及び5000ppm 群以上の雌に認められた。胆のうには剖検所見（濃縮胆汁や黒色物質の存在）に対応する病理組織学的所見は認められなかった。脾臓は500ppm 群の雄と5000ppm 群以上の雌で鉄染色陽性の色素沈着（ヘモジデリン）が認められた。

5000ppm 群以上と20000ppm 群の数匹に組織萎縮（20000ppm 群雄の切迫屠殺動物2例及び死亡1例の雄の副腎、腎臓、心臓、肝臓など）及び生殖器官の未成熟及び機能低下\*が認められた。これらは体重減少、体重増加抑制を伴った摂餌量の減少に示されているように、低栄養（一次的作用）の結果誘発された二次的（間接的）影響による変化と考えられた。

\*機能低下(原文では inactivity となっている。精細管は存在するが、精子産生がみられない状態をさすことから、精巣の機能が発揮できないことを意味して機能低下とした。)

以上の結果、5000ppm 群以上に全身的な影響や肝への明らかな作用がみられ、500ppm 群で肝臓への影響を認めたことから、無毒性量（NOAEL）は100ppm(雄：3.55mg/kg/日、雌：3.51mg/kg/日)であった。

主要な病理組織学的所見

| 臓器<br>所見             | 性別<br>ppm | 雄 |     |     |      |       | 雌 |     |     |      |       |
|----------------------|-----------|---|-----|-----|------|-------|---|-----|-----|------|-------|
|                      |           | 0 | 100 | 500 | 5000 | 20000 | 0 | 100 | 500 | 5000 | 20000 |
| 【検査動物数】              |           | 4 | 4   | 4   | 4    | 4     | 4 | 4   | 4   | 4    | 4     |
| 副腎                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・萎縮                  |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0     |
| 精巣上体                 |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・のう胞                 |           | 0 | 1   | 0   | 0    | 0     | - | -   | -   | -    | -     |
| ・機能低下                |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     | - | -   | -   | -    | -     |
| ・未成熟                 |           | 0 | 0   | 0   | 1    | 3     | - | -   | -   | -    | -     |
| 胆のう                  |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・のう胞                 |           | 0 | 0   | 0   | 1    | 1     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0     |
| ・リンパ球浸潤              |           | 3 | 2   | 1   | 3    | 1     | 3 | 2   | 3   | 2    | 4     |
| 心臓                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・萎縮 (心筋線維)           |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0     |
| 腎臓                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・萎縮                  |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 3     | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     |
| ・脂肪変性                |           | 0 | 0   | 0   | 2    | 1     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0     |
| ・鉍質沈着                |           | 3 | 3   | 2   | 3    | 3     | 3 | 3   | 3   | 3    | 2     |
| 肝臓                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・萎縮                  |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 2     | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     |
| ・Kupffer 細胞集合        |           | 3 | 3   | 4   | 3    | 3     | 2 | 3   | 4   | 3    | 4     |
| ・色素沈着 (フ・ロトボ・ルフィンIX) |           | 0 | 0   | 2   | 4    | 4     | 0 | 0   | 1   | 2    | 4     |
| ・単細胞壊死               |           | 0 | 0   | 1   | 3    | 2     | 0 | 0   | 0   | 4    | 2     |
| ・小葉中心性肝細胞障害          |           | 0 | 0   | 2   | 4    | 3     | 0 | 0   | 4   | 4    | 4     |
| 肺                    |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・炎症                  |           | 1 | 2   | 2   | 0    | 1     | 1 | 2   | 0   | 1    | 2     |
| 卵巣                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・未成熟                 |           | - | -   | -   | -    | -     | 0 | 0   | 0   | 1    | 1     |
| 前立腺                  |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・機能低下                |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     | - | -   | -   | -    | -     |
| ・未成熟                 |           | 0 | 0   | 0   | 1    | 3     | - | -   | -   | -    | -     |
| 骨格筋                  |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・萎縮                  |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 2     | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     |
| 脊髄                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・軸索変性                |           | 2 | 3   | 2   | 1    | 2     | 2 | 3   | 3   | 3    | 2     |
| 脾臓                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・色素沈着                |           | 1 | 0   | 3   | 4    | 4     | 0 | 1   | 0   | 3    | 3     |
| 精巣                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・機能低下                |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 3     | - | -   | -   | -    | -     |
| ・未成熟                 |           | 0 | 0   | 0   | 0    | 1     | - | -   | -   | -    | -     |
| 胸腺                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・のう胞                 |           | 0 | 0   | 1   | 0    | 1     | 0 | 0   | 0   | 0    | 0     |
| ・リンパ組織枯渇             |           | 0 | 0   | 0   | 1    | 3     | 0 | 0   | 0   | 0    | 4     |
| 甲状腺                  |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・C-細胞過形成             |           | 2 | 2   | 2   | 2    | 0     | 1 | 2   | 1   | 0    | 2     |
| 子宮                   |           |   |     |     |      |       |   |     |     |      |       |
| ・未成熟                 |           | - | -   | -   | -    | -     | 0 | 0   | 0   | 2    | 3     |

$\chi^2$ 検定

#### (4) イヌを用いた4週間混餌投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-12)

試験機関：(財)残留農薬研究所 [非 GLP]

報告書作成年月日：1997年5月2日

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時4～5ヶ月齢

投与期間：4週間（1997年3月～4月）

試験実施の根拠：

投与方法；検体を0、100、500、5000ppmの濃度で飼料に混ぜ、4週間与えた。

投与量設定の根拠；

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；期間中少なくとも1日1回一般状態を観察した。また、毎週1回、詳細な一般状態について観察した。

5000ppm群雄1例で行動不活発、雄2例に下痢が見られた。これらの症状は1日ないし2日のみの発生であったが、低投与群及び対照群では認められなかったため、検体投与との関連性が疑われた。

死亡率；投与期間中少なくとも1日1回死亡動物の有無を確認した。

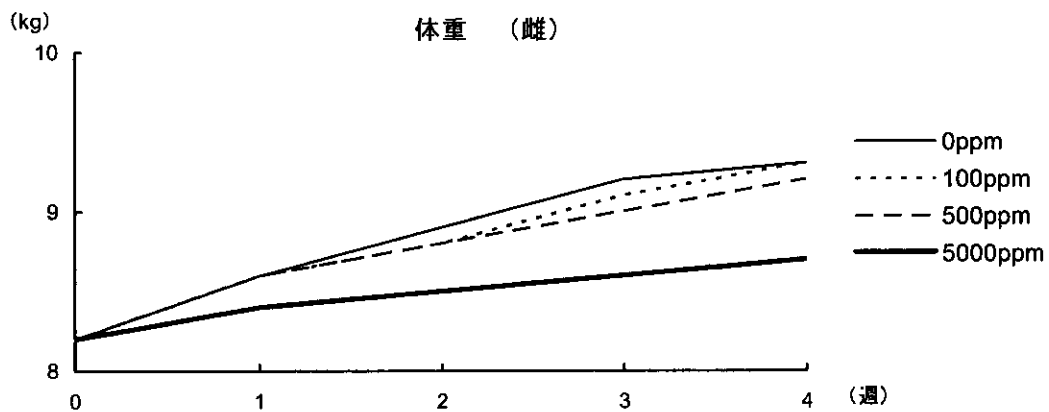
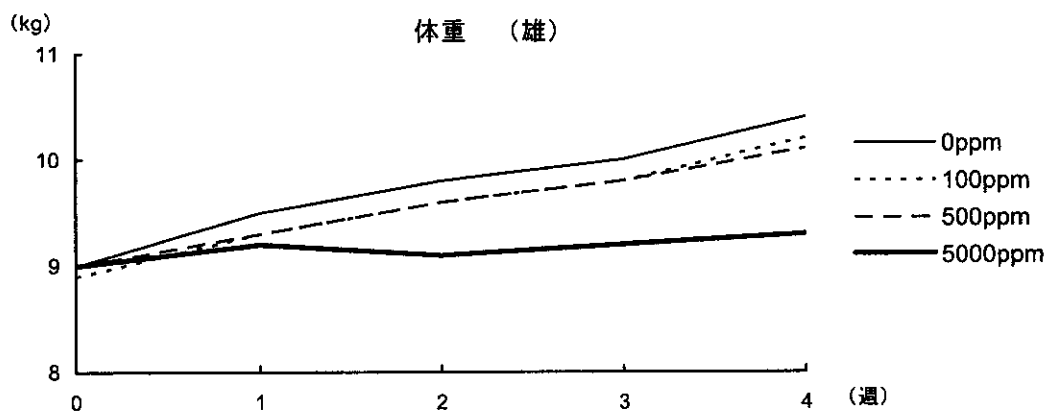
雌雄のいずれの投与群においても死亡動物は認められなかった。

体重；投与開始前及び投与期間中全動物について毎週 1 回測定した。

5000ppm 群雌雄共に体重増加抑制傾向が認められた。特に摂餌量が低下した雄 2 例(動物番号 14, 16)は体重減少がみられた。

その他の投与群では雌雄共、対照群に比べ明らかな差は認められなかった。群平均体重増加量を下表に、また体重曲線を下図に示す。

| 投与群 (ppm) | 雄 (kg) | 雌 (kg) |
|-----------|--------|--------|
| 0         | 1.4    | 1.1    |
| 100       | 1.3    | 1.1    |
| 500       | 1.1    | 1.0    |
| 5000      | 0.3    | 0.5    |



摂餌量；全動物について投与期間中毎朝給餌前に残餌量を測定し、1 日あたりの摂餌量を算出した。

5000ppm 群雌雄は摂餌量の減少傾向が認められた。特に雄 2 例(動物番号 14, 16)、雌 1 例(動物番号 115)は投与期間中、食べ残しが頻繁にみられ、摂食時間が遷延した。雄 1 例(動物番号 15)、雌 2 例(動物番号 113, 114)には摂餌量の減少は認められなかった。

検体摂取量；1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/日)は以下の通りであった。

| 投与群(ppm) | 雄(mg/kg/日) | 雌(mg/kg/日) |
|----------|------------|------------|
| 0        | —          | —          |
| 100      | 3.09       | 3.36       |
| 500      | 15.5       | 16.9       |
| 5000     | 158        | 170        |

臨床検査；投与開始前、投与後1及び4週時に一晚絶食後、全動物の橈側皮静脈より採血して血液学的検査、血液生化学的検査及び血中ホルモン濃度の検査を実施した。

血液学的検査；EDTA処理をした血液について、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数

5000ppm群雌雄は投与後4週時に血小板数の増加が認められ、投与に関連した変化と判断した。その他の変化は偶発的な変化と考えられた。100ppm群雌雄では投与による変化は認められなかった。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 | 検査週<br>項目 (ppm) | 1週  |     |      | 4週  |     |      |
|---|-----------------|-----|-----|------|-----|-----|------|
|   |                 | 100 | 500 | 5000 | 100 | 500 | 5000 |
| 雄 | 血小板数            |     |     |      |     |     | ↑158 |
| 雌 | 血小板数            |     |     |      |     |     | ↑129 |
|   | 白血球数            |     |     | ↓72  |     |     |      |
|   | ヘマトクリット値        |     |     |      |     | ↓87 |      |

↑↓：P<0.05，↓：P<0.01 (Dunnett または Scheffé の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

血液生化学的検査；ヘパリン処理した血漿について、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総蛋白(TP)、アルブミン(A1b)、グロブリン(Glob)、A/G比、総ビリルビン(T. Bil)

5000ppm群雌雄に投与後4週時にアルブミン及びA/G比の低下がみられ、雄では投与後1週時も認められた。投与に起因するものと考えられた。5000ppm群雄の投与後4週時に総ビリルビンに有意差がみられ、同群雌雄の総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT値に増加傾向がみられた。病理組織学的検査において、単一肝細胞壊死が認められた雄2例(動物番号14, 16)、雌3例(動物番号114~116)で総ビリルビン、ALP、GOTあるいはGPT値が増加を示したことから、これらの変化は投与による肝臓障害を示唆するものと推察された。100ppm群では投与による変化は認められなかった。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示した。

| 性 | 検査週      | 0 週  |     |       | 1 週 |     |           | 4 週 |     |           |
|---|----------|------|-----|-------|-----|-----|-----------|-----|-----|-----------|
|   | 項目/(ppm) | 100  | 500 | 5000  | 100 | 500 | 5000      | 100 | 500 | 5000      |
| 雄 | Alb      |      |     |       |     |     | ↓ 90      |     |     | [ ↓ 75 ]  |
|   | A/G 比    |      |     |       |     |     | ↓ 81      |     |     | ↓ 66      |
|   | T. Bil   |      |     |       |     |     | [ ↑ 313 ] |     |     | ▲ 564     |
|   | GPT      |      |     |       |     |     | [ ↑ 350 ] |     |     | [ ↑ 703 ] |
|   | GOT      |      |     |       |     |     | [ ↑ 157 ] |     |     | [ ↑ 200 ] |
|   | ALP      |      |     |       |     |     | [ ↑ 142 ] |     |     | [ ↑ 132 ] |
| 雌 | Alb      | ↓ 95 |     |       |     |     |           |     |     | ▼ 82      |
|   | A/G 比    |      |     |       |     |     |           |     |     | ▼ 77      |
|   | T. Bil   |      |     |       |     |     | [ ↑ 250 ] |     |     | [ ↑ 533 ] |
|   | GPT      |      |     | ↑ 129 |     |     | [ ↑ 273 ] |     |     | [ ↑ 510 ] |
|   | GOT      |      |     |       |     |     |           |     |     | [ ↑ 161 ] |
|   | ALP      |      |     |       |     |     | [ ↑ 196 ] |     |     | [ ↑ 225 ] |

↑ ↓ : P<0.05, ▲ ▼ : P<0.01 (Dunnett または Scheffé の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

[ ↑ ], [ ↓ ]; 有意差は認められないが、増加傾向、低下傾向を示す。

血中ホルモン濃度；血清あるいは血漿 (EDTA 処理) を用いて、以下の項目を検査した。

血清トリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>)、血清サイロキシニン (T<sub>4</sub>)、血清甲状腺刺激ホルモン (TSH)、血漿副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)

5000ppm 群雌雄に T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の有意な減少あるいは減少傾向が認められた。同変化はイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (毒性資料 No. 原体-11) あるいは 1 年間反復経口投与毒性試験 (毒性資料 No. 原体-19, 20) において高用量群に認められている。本試験では T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の減少は雄に明確で、雄 3 例の T<sub>4</sub> が投与 4 週時に検出限界値以下の値を示した。また、TSH 及び ACTH は投与の影響及び T<sub>3</sub> あるいは T<sub>4</sub> との関連性は認められなかった。従って前述の T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の変化は、下垂体-甲状腺系ホルモン調節機構に検体が一次的に関与した結果ではないと考えられた。

500ppm 群では雌の T<sub>4</sub> の群平均値の軽度減少がみられたが有意差はみられなかった。その他の検査項目には雌雄共対照群との間に差は認められなかった。

100ppm 群雌の ACTH が投与開始前、投与 1 及び 4 週時に有意な低値がみられたが、投与とは関連性のない偶発的変化であった。統計学的に有意差の認められた項目を下表に示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

| 性 | 検査週            | 0 週 |     |      | 1 週 |     |       | 4 週 |     |       |
|---|----------------|-----|-----|------|-----|-----|-------|-----|-----|-------|
|   | 項目/(ppm)       | 100 | 500 | 5000 | 100 | 500 | 5000  | 100 | 500 | 5000  |
| 雄 | T <sub>3</sub> |     |     |      |     |     | ↓86   |     |     | ↓71   |
|   | T <sub>4</sub> |     |     |      |     |     | [↓73] |     |     | ↓55   |
| 雌 | T <sub>3</sub> |     |     |      |     |     | [↓78] |     |     | [↓67] |
|   | T <sub>4</sub> |     |     |      |     |     | [↓55] |     |     | [↓65] |
|   | ACTH           | ↓60 |     |      | ↓65 |     |       | ↓59 |     |       |

↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01 (TSH ; Mann-Whitney の U 検定, その他; Dunnett または Scheffé の多重比較法)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
 [↓ ] ; 有意差は認められないが、低下傾向を示す。

UDP-GT の測定 ; 各群、雌雄各 4 匹全例について投与 4 週時に肝臓中の UDP-GT を検査した。

投与による影響は雌雄共にみられなかった。

500ppm 群雌に有意な増加が認められたが、その他の群では対照群との差が認められないため、偶発的な変化と考えられた。

| 性別        | 雄   |     |      | 雌   |      |      |
|-----------|-----|-----|------|-----|------|------|
| 投与量 (ppm) | 100 | 500 | 5000 | 100 | 500  | 5000 |
| UDP-GT    |     |     |      |     | ↑138 |      |

↑ : P<0.05 (Dunnett 多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

臓器重量 ; 4 週間投与終了後、全動物の以下の臓器重量を測定した。対体重比も算定した。

下垂体, 甲状腺・上皮小体, 副腎, 肝臓

5000ppm 群雌雄に肝臓重量の有意な増加が認められた。これらの変化は組織学的に対応する所見が認められていることから、投与に起因する変化と判断された。その他、5000ppm 群雄に甲状腺重量の有意な減少がみられたが、組織学的に対応する所見が認められず、またイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(毒性資料 No. 原体-11)あるいは 1 年間反復経口投与毒性試験(毒性資料番号 ; 19、20)において甲状腺に異常がなかったことから、投与との関連性は明らかではなかった。

以下に統計学的に有意差の認められた臓器を示した。

| 性別       |      | 雄   |     |      | 雌   |     |      |
|----------|------|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 投与量(ppm) |      | 100 | 500 | 5000 | 100 | 500 | 5000 |
| 肝臓       | 重量   |     |     | ↑126 |     |     | ↑146 |
|          | 対体重比 |     |     | ↑141 |     |     | ↑155 |
| 甲状腺      | 重量   |     |     | ↓64  |     |     |      |
|          | 対体重比 |     |     | ↓70  |     |     |      |

↑ : P<0.05, ↑ : P<0.01 (Dunnett または Scheffé の多重比較法),  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

剖検 ; 投与終了後、全動物の剖検を行った。

5000ppm 群雌雄で肝臓の黒色化(暗調化) (雄 2 例, 雌 3 例) 及び肥大(雄全例, 雌 3 例)、胆のう膨満(雄 2 例, 雌 1 例) 及び胆汁中に黒色砂状物(雄 2 例, 雌 3 例) が認められ検体投与と関連しているものと考えられた。さらに、5000ppm 群雄の肺の右中葉に無気肺が認められたが、1 例のみの変化であることから偶発性変化であると判断した。

500 及び 100ppm 群では雌雄共に投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物について以下の臓器・組織の病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色し鏡検した。

下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、肉眼的異常部位

さらに最高投与群全動物と対照群雌雄各 1 匹の凍結保存した肝臓の一部の未固定切片を蛍光顕微鏡下で観察した。

5000ppm 群雌雄全例の肝臓に小葉周辺性肝細胞好酸性化、び慢性肝細胞腫大が認められた。また毛細胆管及びクッパー星細胞内褐色色素沈着(雄 2 例、雌 3 例)、肝細胞内膜様小体<sup>#</sup>(雄 3 例、雌全例) 及び単一肝細胞壊死(雄 2 例、雌 3 例) が認められた。毛細胆管及びクッパー星細胞内の褐色色素を蛍光顕微鏡で観察した結果、いずれも強陽性の特異蛍光が認められたことから、ポルフィリンであることが確認された。重量の減少した雄の甲状腺では投与に関連した異常は認められなかった。

500 及び 100ppm 群では雌雄共に投与に関連した変化は認められなかった。

<sup>#</sup> 申請者注 : 「肝細胞内膜様小体」は、好酸性のらせん状構造物を肝細胞内に認めた所見で、肝薬物代謝酵素誘導に関連して滑面小胞体の増加した組織像と考える。

主な病理所見を下表に示す。

| 性別         | 雄                     |          |   |     | 雌   |      |   |     |     |      |
|------------|-----------------------|----------|---|-----|-----|------|---|-----|-----|------|
|            | 項目                    | 用量 (ppm) | 0 | 100 | 500 | 5000 | 0 | 100 | 500 | 5000 |
| 【検査数】      |                       |          | 4 | 4   | 4   | 4    | 4 | 4   | 4   | 4    |
| <b>肝臓</b>  |                       |          |   |     |     |      |   |     |     |      |
|            | 毛細胆管及びクッパー星細胞内褐色色素沈着# |          | 0 | 0   | 0   | 2    | 0 | 0   | 0   | 3    |
|            | び慢性肝細胞肥大              |          | 0 | 0   | 0   | 4*   | 0 | 0   | 0   | 4*   |
|            | 小葉周辺性肝細胞好酸性化          |          | 0 | 0   | 0   | 4*   | 0 | 0   | 0   | 4*   |
|            | 肝細胞内膜様小体              |          | 0 | 0   | 0   | 3*   | 0 | 0   | 0   | 4*   |
|            | 小肉芽腫                  |          | 2 | 2   | 1   | 2    | 2 | 3   | 2   | 3    |
|            | 単核細胞浸潤                |          | 0 | 0   | 1   | 0    | 0 | 0   | 0   | 1    |
|            | 単細胞壊死                 |          | 0 | 0   | 0   | 2    | 0 | 0   | 0   | 3    |
| <b>下垂体</b> |                       |          |   |     |     |      |   |     |     |      |
|            | ラトケ嚢遺残                |          | 0 | 0   | 0   | 2    | 1 | 0   | 0   | 1    |
| <b>甲状腺</b> |                       |          |   |     |     |      |   |     |     |      |
|            | C-細胞過形成               |          | 1 | 0   | 1   | 1    | 1 | 1   | 1   | 2    |

\*: P<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

#: ポルフィリン(蛍光顕微鏡下、強陽性の特異蛍光を確認)

### 〔血中 T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 測定値の変化に関する総合考察〕

本試験の結果、毒性学的意義のある異常は 5000ppm 群雌雄に認められた。5000ppm 群雌雄に T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の有意な減少あるいは減少傾向がみられた。しかし、TSH に検体の明らかな影響が認められず、病理組織学的検査では甲状腺に異常を認めなかったことから、検体が下垂体-甲状腺のホルモン制御機構に一次的異常をもたらすとは考えられなかった。

これらの T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の変化について、体重、摂餌量、肝機能に関連した血液生化学的検査及び病理組織学的検査結果を総合的に考慮し、以下に考察する。

体重増加抑制及び減少を示した雄の動物番号 14、16 及び雌の動物番号 116 では摂餌量も低下し、同時に T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> が顕著に減少した。これらの例では肝機能に関連する血液生化学検査値の増加、病理組織学的検査では肝臓の小葉周辺性肝細胞好酸性化・び慢性肝細胞腫大、毛細胆管とクッパー星細胞内褐色色素(ポルフィリン)沈着及び単一肝細胞壊死が認められ、肝臓障害が示唆された。これらの結果から、検体による肝臓障害が体重減少及び摂餌量の減少をもたらし、その結果生じた低栄養状態に伴って T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の減少が惹起されたものと考えられた。また、摂餌量に異常が認められなかったものの、雄の動物番号 15

及び雌の動物番号 116 にも T<sub>3</sub> ないし T<sub>4</sub> の減少がみられた。雌の動物番号 116 には血液生化学的検査及び病理組織学的検査で肝臓障害が明らかに認められ、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の減少と肝臓障害の相関を示唆していた。しかし、雄の動物番号 15 では病理組織学的検査に軽度な異常が認められたのみであった。体重、摂餌量及び肝機能などに明らかな異常が認められなかった雄の動物番号 13 及び雌の動物番号 113 には T<sub>3</sub> ないし T<sub>4</sub> の減少は明らかではなかった。これらのことから T<sub>3</sub> ないし T<sub>4</sub> の減少は体重、摂餌量の減少及び肝機能異常などの一般状態の悪化と概ね対応しており、T<sub>3</sub> ないし T<sub>4</sub> の減少と投与との直接的な関連はないと推察された。

5000ppm 群雌雄における個体別各検査結果を以下に抜粋した。

| 動物<br>番号 | b 体重 | c 摂餌量 | a 血液生化学<br>的検査肝機能<br>関連項目 | T <sub>3</sub> |       | T <sub>4</sub> |      | ポルフィリン沈着及<br>び単一肝細胞壊死 |   |
|----------|------|-------|---------------------------|----------------|-------|----------------|------|-----------------------|---|
|          |      |       |                           | 1 週            | 4 週   | 1 週            | 4 週  |                       |   |
| 雄        | 13   | 108   | 100                       | d NAD          | b 100 | b 86           | b 72 | b 66                  | 無 |
|          | 14   | 100   | 94                        | 上昇             | 63    | 50             | 42   | e ↓                   | 有 |
|          | 15   | 111   | 100                       | NAD            | 83    | 83             | 69   | ↓                     | 無 |
|          | 16   | 96    | 93                        | 上昇             | 100   | 100            | 68   | ↓                     | 有 |
| 雌        | 113  | 109   | 100                       | NAD            | 100   | 71             | 77   | 70                    | 無 |
|          | 114  | 108   | 100                       | 上昇             | 89    | 89             | 69   | 94                    | 有 |
|          | 115  | 103   | 87                        | 上昇             | 100   | 83             | ↓    | 46                    | 有 |
|          | 116  | 105   | 99                        | 上昇             | 89    | 56             | 43   | 46                    | 有 |

a; T. Bil, ALP, GOT, GPT

b; 投与開始前値に対する百分比 (%)

c; 摂餌量 300g に対する平均摂餌量の百分比 (%)

d; 一部を除き異常なし

e; 検出限界値以下に低下

本試験における無毒性量は、雌雄共に 500ppm (雄 ; 15.5mg/kg/日, 雌 ; 16.9mg/kg/日) と考えられた。

## (5) マウスを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-13)

試験機関：バイエル 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1994 年 11 月 21 日

検体の純度：

供試動物：B6C3F1 系マウス（SPF）、1 群雌雄各 10 匹、  
試験開始時 7 週齢平均体重 雄 28g、雌 23g

投与期間：約 14 週間（1990 年 5 月～8 月）

試験方法：検体を 0、400、2000、10000ppm となるように粉末飼料（1%ピーナッツ油添加）に混ぜ、約 14 週間与えた。

投与量設定根拠：

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；1 日 2 回（週末と休日は 1 回）観察し、一般症状及び異常を記録した。詳細な検査を週 1 回実施した。

死亡例は認められなかった。全投与群に体表、開口部、一般行動、姿勢、呼吸及び排泄物など、投与に関連した所見は認められなかった。

体重変化；投与開始前及び投与後は週 1 回測定した。

2000ppm 群雄では 6 週以降、10000ppm 群雄では 3 週以降から体重増加抑制（それぞれ 6 及び 10%）が認められた。10000ppm 雌では投与期間前半に一過性ではあるが有意に減少し（7 週以前、7%）、投与に起因した影響と考えられた。400ppm 群雌雄及び 2000ppm 群雌に変化は認められなかった。

摂餌量；毎週測定した。

2000 及び 10000ppm 群雄の摂餌量はそれぞれ 8 及び 52%、10000ppm 群雌では 8%増加した。400ppm 群雌雄及び 2000ppm 群雌の摂餌量は対照群とほぼ同等であった。

検体摂取量；1日当たり平均検体摂取量 (mg/kg/日) 以下にを示す。

| 投与量 (ppm) | 雄      | 雌      |
|-----------|--------|--------|
| 0         | -      | -      |
| 400       | 108.1  | 157.0  |
| 2000      | 571.2  | 840.2  |
| 10000     | 4183.0 | 4765.7 |

飲水量；試験開始から終了日まで毎週測定した。

10000ppm 群雌の飲水量は対照群と比べ 17%減少したが、全投与群雄及び 2000ppm 群以下の雌は対照群と差が認められなかった。

臨床検査；血液学的検査を 13 週、血液生化学的検査を 14 週に全例について行った。

血液学的検査；エーテル麻酔下で非絶食下の動物の眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

白血球百分率、赤血球形態、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量(HB)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数

有意差の認められた項目が散見されたが、数値は生理学的変動範囲内 [白血球 ( $10^9/L$ )-雄 3.0~10.8、赤血球 ( $10^{12}/L$ )-雌 8.39~10.76、HB(g/L)-雄 142~167、雌 140~166、Ht(L/L)-雌 0.40~0.51、分葉核好中球(%)-雌 3~27] にあり、また用量依存性や雌雄に共通性のないものもあることから、投与に起因した変化ではないと考えられた。

対照群と比較して有意差が認められた項目を下表に示す。

| 項目        | 性別  |  | 雄   |      |       | 雌   |      |       |
|-----------|-----|--|-----|------|-------|-----|------|-------|
|           | ppm |  | 400 | 2000 | 10000 | 400 | 2000 | 10000 |
| 白血球       |     |  | ↓61 | ↓76  | ↓49   |     |      |       |
| 赤血球       |     |  |     |      |       |     |      | ↓96   |
| ヘモグロビン    |     |  |     |      | ↓95   |     |      | ↓97   |
| ヘマトクリット   |     |  |     | ↓96  |       |     |      |       |
| MCHC      |     |  |     | ↑102 | ↓98   |     | ↓98  |       |
| 分葉核好中球(%) |     |  |     |      | ↓70   |     |      |       |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
 ↑↓：p<0.05、 ↓：p<0.01 (U検定による)

申請者注：全投与群の雄で認められた統計学的に有意な白血球の低値について。対照群の個別の数値を背景データの平均値と比較すると、10 例中 7 例が背景データの平均値を上回っており、対照群の平均値は高値であったといえる。同様に、各群の雄の個別値を比較すると 400ppm および 2000ppm 群の数値はいずれも背景データの範囲内にあり、これらの値は少なくとも毒性学的な意義はないものと考えられた。一方、10000ppm 群の 10 匹中 4 例が背景データよりも低値であった。しかし、本試験の病理組織学的検査において、胸腺、脾臓、末梢リンパ節に白血球の減少を示唆する所見は認められていない。また発癌性試験の結果も考え合わせると、ここでみられた白血球の変化は 10000ppm 群の変化も含めて毒性学的に意義がないものと考えられた。この考察は残留農薬安全性評価委員会において了承されている。

血液生化学的検査；エーテル麻酔下で非絶食の動物の眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。尚、グルコースは非絶食下、無麻酔下の動物の尾静脈から採血し、除蛋白処理を行ったサンプルを用いて測定した。

アルカリホスファターゼ (AP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、総ビリルビン、総蛋白、尿素、クレアチニン、コレステロール、グルコース、トリグリセリド、アルブミン

10000ppm 群雌雄に ASAT、ALAT、コレステロール及び総蛋白の有意な増加がみられ、投与に起因した変化と考えられ、肝臓への影響が示唆された。

その他に認められた統計学的な有意差は、個体別結果が正常範囲内 (ASAT-雄 16.0~37.8U/L、AP-雄 73~126U/L、雌 92~250U/L、グルコース-雄 5.31~8.59mmol/L、コレステロール-雄 1.78~4.41mmol/L、雌 -1.59~3.12mmol/L、トリグリセリド-雄 0.36~3.33mmol/L、雌 0.21~1.78mmol/L、総ビリルビン-雌 1.6~4.0 $\mu$ mol/L、総蛋白-雄 49.2~61.9g/L、アルブミン-雄 21.2~33.8g/L、雌 23.1~35.5g/L) にあるか、用量依存性が認められない (尿素) か、あるいは雌雄で相反する動向を示している (クレアチニン) などの理由により、投与による影響とは考えられなかった。

| 項目      | 性別  |  | 雄     |       |              | 雌     |      |              |
|---------|-----|--|-------|-------|--------------|-------|------|--------------|
|         | ppm |  | 400   | 2000  | 10000        | 400   | 2000 | 10000        |
| ASAT    |     |  | ↑ 111 |       | ↑ <u>202</u> |       |      | ↑ <u>176</u> |
| ALAT    |     |  |       |       | ↑ <u>261</u> |       |      | ↑ <u>352</u> |
| AP      |     |  |       | ↑ 110 |              |       |      | ↓ 76         |
| グルコース   |     |  | ↑ 105 |       |              |       |      |              |
| コレステロール |     |  | ↓ 89  |       | ↑ <u>148</u> | ↑ 114 |      | ↑ <u>206</u> |
| トリグリセリド |     |  | ↓ 65  | ↓ 62  | ↓ 44         |       |      | ↑ 127        |
| クレアチニン  |     |  |       | ↓ 72  | ↓ 81         | ↑ 121 |      | ↑ <u>128</u> |
| 尿素      |     |  | ↑ 110 |       |              |       |      |              |
| 総ビリルビン  |     |  |       |       |              |       | ↓ 73 | ↓ 70         |
| 総蛋白     |     |  | ↓ 96  | ↓ 96  | ↑ <u>109</u> |       |      | ↑ <u>105</u> |
| アルブミン   |     |  | ↓ 95  | ↓ 92  | ↓ 92         | ↓ 93  |      | ↓ 94         |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
 ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01 (U 検定による)  
 検体の影響と考えられた数値を下線で示した

剖検；投与終了後、全動物を深麻酔下で放出致死させ剖検した。

2000ppm 群雄 9 匹、雌 10 匹の肝臓の色調異常 (abnormally coloured liver)、10000ppm 群雌雄全例で肝臓肥大及び色調異常が認められた。その他の所見は非特異的变化で、この週齢及びこの系統のマウスでの自然発生性変化と考えられた。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定した。対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、肺、腎臓、副腎、脾臓及び精巣

10000 及び 2000ppm 群雌雄の肝臓重量及び対体重比が対照群に比べ増加し、腎臓実重量及び対体重比は減少した。これらの変化は血液生化学的検査結果あるいは病理組織学的検査の所見と関連した。

10000ppm 群雌雄で心臓重量、雌では対体重比の減少が認められたが、病理組織学的変化を伴っていないことから有害作用によるものとは考えられなかった。その他雄にみられた有意差は体重の差によるものと考えられた。

統計学的に有意差がみられた項目

| 性別 |      | 雄     |       |       | 雌     |      |       |
|----|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| 項目 | ppm  | 400   | 2000  | 10000 | 400   | 2000 | 10000 |
| 体重 |      |       | ↓ 94  | ↓ 91  |       |      |       |
| 脳  | 実重量  |       |       | ↓ 96  |       |      |       |
|    | 対体重比 | ↑ 104 |       | ↑ 105 |       |      |       |
| 心臓 | 実重量  |       |       | ↓ 88  |       |      | ↓ 83  |
|    | 対体重比 |       |       |       |       |      | ↓ 83  |
| 肝臓 | 実重量  | ↓ 90  |       | ↑ 183 | ↑ 120 |      | ↑ 182 |
|    | 対体重比 | ↓ 95  | ↑ 117 | ↑ 201 | ↑ 118 |      | ↑ 186 |
| 脾臓 | 実重量  |       |       | ↓ 93  |       |      |       |
|    | 対体重比 |       |       |       |       |      |       |
| 腎臓 | 実重量  | ↓ 93  | ↓ 87  | ↓ 82  |       |      | ↓ 91  |
|    | 対体重比 |       | ↓ 93  | ↓ 91  |       |      | ↓ 92  |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : p < 0.01 (U 検定による)

検体の影響と考えられた数値を下線で示した。



病理組織学的所見；投与終了時に以下の臓器を採取し病理組織学的に検査した。

対照群及び 10000ppm 群では副腎、大動脈、骨髄、脳、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、眼球、大腿骨、ハーダー氏腺、腎臓、涙腺、胸骨、膀胱、皮膚（乳腺領域）、心臓、精巣、下垂体、骨格筋、坐骨神経、食道、卵巣、脾臓、胸腺、精のう、甲状腺、上皮小体、肝臓、胆のう、リンパ節（腸間膜及び顎下）、胃、気管、前立腺、子宮、唾液腺、脾臓、脊髄（3 部位）、舌、外耳道腺及び肉眼的異常組織

400 及び 2000ppm 群では肝臓、腎臓、副腎及び肉眼的異常組織

10000 及び 2000ppm 群雌雄に小葉中心性肝細胞肥大及びクッパー細胞の色素沈着が認められ、これらは剖検における肝肥大や色調異常に関連した。10000ppm 群の雌雄で多核肝細胞の有意な増加が認められた。この多核肝細胞は肝細胞壊死、核分裂像や肝細胞小増殖巣など他の病変を伴わない肝実質内に特に好発部位も認められず散見された。また核はほぼ円形または卵円形を呈し、ほぼ一定の大きさと正常な肝細胞の核と差は認められなかった。

10000 及び 2000ppm 群雄の腎臓に尿細管上皮空胞の消退が認められ、腎重量の減少と関連し、この所見は栄養状態の悪化及び脂質代謝障害と考えられた。

10000ppm 群雌で副腎皮質の空胞の消退が認められ、これは生理的ストレスによる可能性が高いと考えられた。

主な病理組織学的変化を下表に示す。

| 臓器<br>所見       | 性別<br>ppm | 雄   |     |      |       | 雌   |     |      |       |
|----------------|-----------|-----|-----|------|-------|-----|-----|------|-------|
|                |           | 0   | 400 | 2000 | 10000 | 0   | 400 | 2000 | 10000 |
| 【検査動物数】        |           | 10  | 10  | 10   | 10    | 10  | 10  | 10   | 10    |
| 副腎             |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・皮質空胞化         |           | 0   | 0   | 0    | 0     | 10C | 9   | 6    | 1C    |
| ・限局性皮質過形成      |           | 0   | 1   | 0    | 0     | 0   | 0   | 0    | 0     |
| ・リンパ球浸潤        |           | 0   | 0   | 0    | 0     | 0   | 0   | 0    | 0     |
| 結腸             |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・線虫            |           | 0   | -   | -    | 2     | 1   | -   | -    | 1     |
| 眼球             |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・限局性外傷変性       |           | 0   | -   | -    | 0     | 3   | -   | -    | 1     |
| ハーダー氏腺         |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・変性            |           | 2   | -   | -    | 5     | 6   | -   | -    | 3     |
| 腎臓             |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・尿細管上皮空胞化      |           | 10C | 7   | 4a   | 0c    | 0   | 0   | 0    | 0     |
| ・限局性変性         |           | 0   | 0   | 0    | 1     | 0   | 0   | 0    | 0     |
| ・好塩基性尿細管       |           | 0   | 0   | 1    | 0     | 0   | 0   | 0    | 0     |
| リンパ節 (腸間膜)     |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・リンパ球過形成       |           | 5A  | -   | -    | 0A    | 1   | -   | -    | 1     |
| 肝臓             |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・小葉中心性の肝細胞肥大   |           | 0C  | 3   | 10c  | 10c   | 1C  | 3   | 10c  | 10c   |
| ・多核肝細胞         |           | 0A  | 1   | 0    | 5a    | 0C  | 0   | 1    | 10c   |
| ・クッパー細胞色素沈着    |           | 0B  | 0   | 1    | 5a    | 0B  | 0   | 1    | 5a    |
| ・限局性炎症         |           | 0   | 0   | 0    | 1     | 1A  | 0   | 0    | 5     |
| ・限局性肝細胞壊死      |           | 0   | 0   | 0    | 0     | 0A  | 0   | 0    | 3     |
| 肺              |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・限局性リンパ球増加症    |           | 0   | -   | -    | 0     | 1   | -   | -    | 1     |
| 精巣             |           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| ・軽微な精細管変性(散発的) |           | 1   | -   | -    | 3     | -   | -   | -    | -     |

a; P<0.05, c; P<0.001 (Fisherの直接確率検定),

A; P<0.05, B; P<0.01, C; P<0.001 (傾向性検定: Cochran-Armitage法)

-; 鏡検せず

以上の結果、血液生化学的検査、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査などから、肝臓への影響を示唆する所見が2000ppmでは軽微に、10000ppmでは顕著に認められたことから、無毒性量は雌雄とも400ppm(雄:108.1mg/kg/日、雌:157.0mg/kg/日)と判断された。

7. 21日間反復経皮投与毒性  
21日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料No. 原体-14)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑩イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められない。

## 8. 90日間反復吸入毒性

### ラットを用いた90日間反復吸入毒性試験

(毒性資料No. 原体-15)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)①イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性吸入毒性試験の結果から、著しく強い吸入毒性が認められない。

## 9. 反復経口投与神経毒性

### ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-16)

試験機関：Bayer HealthCare AG [GLP]

報告書作成年：2005年 [GLP対応]

検体純度：

供試動物：Wistarラット、1群雌雄各12匹、

開始時8週齢、体重 雄187～189g、雌144g～146g

投与期間：90日間（2003年9月15日～2003年12月19日）

投与方法：検体を0、500、2500および15000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；死亡及び毒性症状の有無を1日2回、毎日観察した。

死亡例は認められなかった。

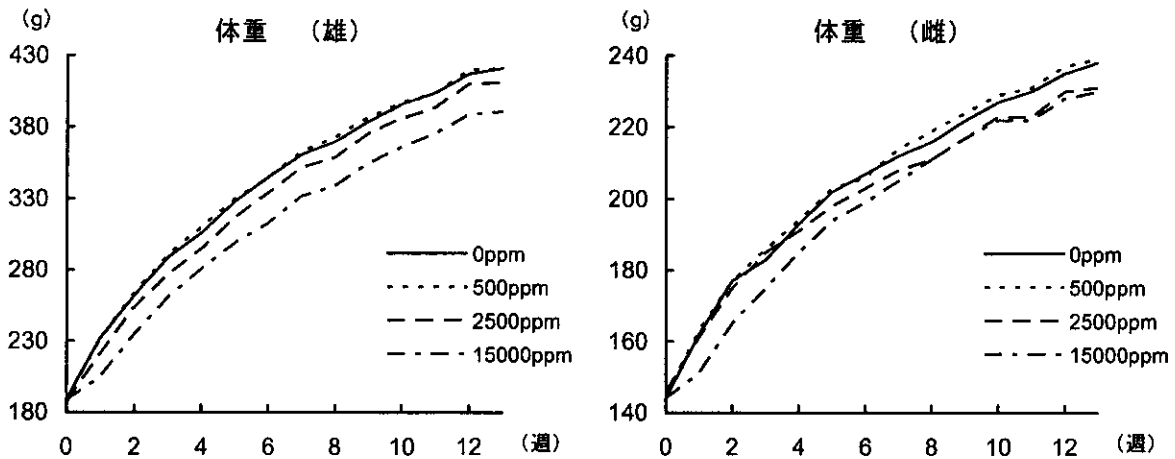
一般状態；一般状態及び触診を含む詳細な検査を週1回行った。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；毎週1回および剖検前に全動物の体重を測定した。

投与後1週目に増体重抑制が雌雄15000ppmで認められ、対照群での増加量を100%としてみた場合、それぞれ雄で38%、雌で47%の増加であった。その後はその増加に対照群との差は認められなかった。しかし、この投与1週間目の増加抑制のため、15000ppm群雄の体重は対照群に比べ低値であり、その差は雄では投与期間を通して統計学的有意であった(-12~-7%)。一方、同群雌では、第2及び第3週で対照群に比べ統計学的に有意な低体重(-7%)を示したが、その後は対照群との間に差はみられなかった。

雄の2500ppmでも第1週目に統計学的有意な増体重抑制傾向がみられたが体重に対照群との統計学的有意な差はいずれの測定時期にも認められなかった。その他の群では体重増加量、体重に対照群との差は認められなかった。



摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

15000ppm群雌雄に摂餌量の有意な増加が認められた。2500ppm群以下では投与による影響は認められなかった。

| 性              | 雄   |      |       | 雌   |      |       |
|----------------|-----|------|-------|-----|------|-------|
| 投与群 (ppm)      | 500 | 2500 | 15000 | 500 | 2500 | 15000 |
| 平均摂餌量 (g/kg/日) | 103 | 106  | ↑123  | 105 | 104  | ↑162  |

↑：P<0.01 (Kruskal-Wallis Steel 検定)

表中の数値は表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

検体摂取量；平均検体摂取量を下表に示す。

| 投与群 (ppm)         | 500   | 2500   | 15000   |
|-------------------|-------|--------|---------|
| 検体摂取量 雄 (mg/kg/日) | 34.75 | 179.24 | 1244.97 |
| 検体摂取量 雌 (mg/kg/日) | 44.81 | 221.46 | 2077.14 |

詳細な状態の観察および機能検査；投与開始前、投与後2、4、8および13週目に各群全動物について詳細な状態の観察および機能検査 (FOB) を行った。

ケージ内観察、ハンドリング時観察、オープンフィールド観察及び反射/生理的観察の結果、投与に関連した影響は認められなかった。

自発運動量及び移動運動量；投与開始前、投与後2、4、8および13週目に各群全動物について8対の赤外線センサー装置のついた8の字型迷路に入れ、60分間セッションおよび10分インターバルの60分間テストセッションを実施し、自発運動量を自動測定装置によって測定した。習慣性は60分間テストセッション中の活動の減少として測定した。

60分間セッションで運動量はいずれの投与群においても、投与による影響は認められなかった。各セッションの単位時間毎の分析において、運動量はいずれの投与群においても統計学的な有意差は認められなかった。習慣性においても、いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

脳重量；試験終了時に灌流固定した各群雌雄各6匹を対象に、脳重量を測定した。

15000ppm群雄の脳実重量減少（-4%）、対体重比の増加（+3%）傾向がみられたが、いずれも統計学的な有意差は認められず、これは低体重（-7%）に起因したものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検を行った。

投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各6匹を対象に、ペントバルビタールの腹腔内投与により麻酔し、左心室より亜硝酸ナトリウムで洗浄、次いでリン酸緩衝液に溶解させた固定液（1%グルタルアルデヒドおよび3%ホルムアルデヒド）で *in situ* 灌流固定した。以下の組織を採取し、同じ固定液に固定した。

視交叉を含む前脳、尾状核及び大脳皮質、視床を含む中脳、海馬及び大脳皮質、小脳/橋、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経及び肉眼的異常組織

対照群及び15000ppm群について以下の組織について病理組織標本を作製し、神経病理組織学的検査を行った。

以下の組織はパラフィン包埋しHE染色した。

脳、脊髄

以下の組織はメタクリル酸グリコール（GMA）に包埋し、Lee染色した。

末梢神経（坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経）

神経病理学的検査を行った組織に投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、15000ppm群の雌雄で初期に増体重抑制、1日体重当りの摂餌量の増加（体重増加抑制に対する代償作用）、2500ppm群雄の第1週目に体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量は雄500ppm（雄34.75mg/kg/日）、雌2500ppm（221.46mg/kg/日）と判断された。

本剤の神経毒性に関しては、最高用量の15000ppmでも雌雄とも神経行動学的変化および病理組織学的変化は認められなかった。

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性

ニワトリを用いた28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-17)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑬の規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要があると認められる場合であっても、本試験成績の提出を必要としないものとする。



## 11. 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

### (1) ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(毒性資料 No. 原体-18)

試験機関：バイエル社 毒性研究所 (ドイツ)

ライフサイエンスリサーチ (英国) (病理)

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1995年6月29日

追加報告 [ ]

試験機関：American Health Foundation (米国)

報告書作成年月日：1996年10月18日

検体純度：

試験動物：Wistar (Bor:WISW) ラット、

主群；1群雌雄各50匹、中間屠殺群；1群雌雄各10匹

試験開始時約6~7週齢、平均体重 雄105g、雌97g

投与期間：約24ヶ月 (1991年3月~1993年4月)

試験方法：検体を0、400、2000及び10000ppmとなるように粉末飼料 (1%のピーナツオイル添加) に混ぜ、24ヶ月間ラットに投与した。

用量設定根拠；

### 観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率；毎日2回 (週末と休日は1回) 一般床症状を観察し、週1回個体毎に精査した。

10000及び2000ppm群雄の数例は試験後半に一般状態の低下及び削瘦が認められた。2000及び10000ppm群の雄で65週以降に死亡率の増加傾向がみられた。10000ppm群雄の死亡率の増加は、一般状態の低下、削瘦との関連性から、検体の影響が考えられた。その他の群の死亡率に投与に起因する増加は認められなかった。

投与終了時 (104週) の死亡数 (%) を下表に示す (主群)。

| 投与群 (ppm) | 0        | 400        | 2000       | 10000      |            |
|-----------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 死亡数       | 雄<br>(%) | 9<br>(18)  | 8<br>(16)  | 14<br>(28) | 18<br>(36) |
|           | 雌<br>(%) | 10<br>(20) | 14<br>(28) | 13<br>(27) | 13<br>(26) |

体重変化；試験開始後 14 週目までは毎週、以後 2 週毎に測定した。

10000ppm 群雄で開始後 1～10 週目まで有意な体重増加抑制（約 4～5%）、雌では 17 週以降に有意な体重増加抑制（約 5～10%）が認められた。400 及び 2000ppm 群雌雄では有意な影響を示さなかった。

摂餌量；試験開始 15 週目までは毎週、以後 4 週毎に摂餌量を測定した。

10000ppm 群の雌雄の摂餌量は有意に増加（約 10%）した。400 及び 2000ppm 群雌雄は、対照群と同様であり投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；1 日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/日）は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | 雄     | 雌     |
|-----------|-------|-------|
| 400       | 24.7  | 34.0  |
| 2000      | 126.9 | 170.2 |
| 10000     | 702.7 | 944.2 |

飲水量；飲水量を 4 週毎に測定した。

10000ppm 雌雄、2000ppm 群雄で飲水量の増加が認められた。400ppm 群雌雄は対照群と同様であり投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；試験開始後 27、53、79 及び 104 週に各群 10 匹について眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

白血球数、赤血球数、血液ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数、凝固時間、白血球分画、赤血球形態

53 週の間接検査時に全投与群の雄で赤血球数とヘマトクリット値で対照群に比較して、統計学的に有意な低下がみられた。しかし、53 週において、投与群の赤血球数 (9.23～9.59 (10E12/L)) とヘマトクリット値 (0.494～0.503 (L/L)) は背景データ (赤血球数 (10E12/L) ; 8.29～10.00, ヘマトクリット値 (L/L) ; 0.42～0.52) 範囲内にあった。これに対して対照群の平均値がその上限に近い数値であった (赤血球数 (10E12/L) ; 9.10～10.68, ヘマトクリット値 (L/L) ; 0.50～0.55) ことから全検体投与群で統計学的に有意な差がみられたものとする。一方、53 週で算出された赤血球恒数 (MCV を除く) は、10000ppm 群雄でのみ有意な増加がみられた。さらに、10000ppm 群の雄では 27 週の検査で赤血球の有意な減少と MCV、MCH の有意な増加がみられていることから、本検体の赤血球系への影響が 10000ppm で示唆されたが、これらの変化は肝機能の変化に伴った変動とも考えられた。雌において認められた赤血球の統計学的有意な差は用量に関連した変化ではなく、検体投与の影響とは考えられなかった。また、53 週と最終屠殺動物の病理組織学的検査では骨髄や脾臓などの造血組織に貧血を示唆する所見は認められなかったことから、検体の直接的な血液毒性を示すものではないものと考えられた。以上のことから赤血球等に対する影響を指標と

した場合、雄が 2000ppm、雌が 10000ppm が NOAEL であると考えられた。\*

\*この評価は残留農薬安全性評価委員会において、了承されている。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別         | 雄   |     |       |       |       |      |       |     |      |       |     |      |       |  |
|------------|-----|-----|-------|-------|-------|------|-------|-----|------|-------|-----|------|-------|--|
|            | 検査週 |     |       | 27 週  |       |      | 53 週  |     |      | 79 週  |     |      | 104 週 |  |
| 項目         | ppm | 400 | 2000  | 10000 | 400   | 2000 | 10000 | 400 | 2000 | 10000 | 400 | 2000 | 10000 |  |
| 白血球数       |     |     |       |       | ↓ 82  |      |       |     |      |       |     |      |       |  |
| 赤血球数       |     |     | ↓ 95  |       | ↓ 97  | ↓ 95 | ↓ 93  |     |      |       |     |      |       |  |
| ヘマトクリット    |     |     |       |       | ↓ 97  | ↓ 95 | ↓ 95  |     |      |       |     |      |       |  |
| MCV        |     |     | ↑ 102 |       |       |      |       |     |      |       |     |      |       |  |
| MCH        |     |     | ↑ 103 |       |       |      | ↑ 105 |     |      |       |     |      |       |  |
| MCHC       |     |     |       |       |       |      | ↑ 102 |     |      |       |     |      |       |  |
| 血小板数       |     |     |       |       | ↓ 90  | ↓ 85 |       |     |      |       |     |      |       |  |
| APPT       |     |     |       |       | ↑ 106 |      |       |     |      |       |     |      |       |  |
| リンパ球 (%)   |     |     |       |       |       |      |       |     |      |       |     |      | ↓ 85  |  |
| 分葉核好中球 (%) |     |     |       |       |       |      |       |     |      |       |     |      | ↑ 165 |  |
| 好酸球 (%)    |     |     |       |       |       |      |       |     |      | ↑ 212 |     |      |       |  |
| 単球 (%)     |     |     |       |       | ↓ 43  |      |       |     |      |       |     |      |       |  |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p < 0.05, ▲ ▼ : p < 0.01 (U 検定による)

検体の影響と考えられた数値を下線で示した

| 性別         | 雌   |       |       |       |     |      |       |      |       |       |     |       |       |  |
|------------|-----|-------|-------|-------|-----|------|-------|------|-------|-------|-----|-------|-------|--|
|            | 検査週 |       |       | 27 週  |     |      | 53 週  |      |       | 79 週  |     |       | 104 週 |  |
| 項目         | ppm | 400   | 2000  | 10000 | 400 | 2000 | 10000 | 400  | 2000  | 10000 | 400 | 2000  | 10000 |  |
| 白血球数       |     |       |       |       |     |      | ↓ 79  |      |       |       |     |       |       |  |
| 赤血球数       |     |       |       |       |     | ↓ 93 |       |      |       |       |     |       |       |  |
| ヘモグロビン     |     |       |       |       |     | ↓ 94 |       |      |       |       |     |       | ↓ 91  |  |
| ヘマトクリット    |     |       |       |       |     | ↓ 95 |       |      |       |       |     |       |       |  |
| MCV        |     |       |       |       |     |      |       |      | ↑ 105 |       |     | ↑ 102 |       |  |
| MCHC       |     |       |       |       |     |      |       | ↓ 97 | ↓ 98  |       |     |       |       |  |
| 血小板数       |     |       |       |       |     |      | ↓ 98  |      |       |       |     |       |       |  |
| APPT       |     |       |       |       |     |      | ↓ 92  |      |       |       |     |       |       |  |
| リンパ球 (%)   |     | ↑ 109 | ↑ 111 | ↑ 111 |     |      |       |      | ↑ 110 | ↑ 108 |     |       |       |  |
| 分葉核好中球 (%) |     | ↓ 66  | ↓ 53  | ↓ 55  |     |      |       |      | ↓ 69  |       |     |       |       |  |
| 好酸球 (%)    |     |       |       |       |     |      |       |      | ↓ 31  |       |     |       |       |  |
| 単球 (%)     |     | ↓ 57  |       |       |     |      |       |      |       |       |     |       |       |  |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : p < 0.05, ▲ ▼ : p < 0.01 (U 検定による)

血液生化学的検査；試験開始後 27、53、79 及び 104 週に各群 10 匹について眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (AP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、糖、コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、尿素、ビリルビン、総蛋白、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、トリヨードサイロニン ( $T_3$ )、サイロキシン ( $T_4$ )、血清蛋白質分画

10000ppm 群では GGT の増加 (雌雄)、ASAT、ALAT の低下 (雌雄)、ビリルビンの低下 (雌雄)、総蛋白の増加 (雌) がみられた。2000ppm 群ではビリルビンの低下 (雌雄)、総蛋白の増加 (雌) がみられた。これらの変化は、肝重量増加及び肝病理組織学的変化 (肝細胞細胞質の染色性変化、肝細胞空胞化等) から、検体の肝機能への影響を示唆しているものと考えられた。400ppm 群で認められたビリルビンの低下 (雌雄；53 週、雌；104 週) は、わずかであり、生物学的に意味があるとは考えられなかった。10000ppm 群雌雄に  $T_3$  と  $T_4$  の低下及びサイロキシン結合能の増加がみられた。これらの甲状腺ホルモンの変化は、検体投与による UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ誘導の結果としての甲状腺ホルモンの分解と解釈される。また血中の甲状腺ホルモンの低下は下垂体から甲状腺刺激ホルモンの持続的な刺激をもたらし、甲状腺の病理組織学的所見 (コロイド中の鉍質沈着) に関係していることが考えられる。

その他の検査項目で散発的にみられた有意な変化は、投与に起因したものでなく、偶発的なものと考えられた。血清蛋白質の電気泳動の検査では、10000ppm 群雌にアルブミン比の減少 (53 週) 及び  $\alpha_1$ -グロブリン比の増加 (27、53、79 週) がみられた。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す

| 性別                    | 雄    |      |      |      |      |       |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
|-----------------------|------|------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|-------|--|
|                       | 検査週  |      |      | 27週  |      |       | 53週  |      |       | 79週  |      |       | 104週 |      |       |  |
| 項目                    | ppm  |      |      | 400  | 2000 | 10000 | 400  | 2000 | 10000 | 400  | 2000 | 10000 | 400  | 2000 | 10000 |  |
| ASAT (GOT)            |      |      |      | ↓86  | ↓86  |       |      |      |       |      |      |       | ↓82  |      |       |  |
| ALAT (GPT)            |      |      |      |      |      |       | ↓80  |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| AP                    |      |      |      |      |      |       |      |      |       |      |      |       | ↓81  |      |       |  |
| GGT (U/L)*            |      |      |      | ↑1   | ↑6   |       | ↑5   |      |       | ↑6   |      |       | ↑1   | ↑7   |       |  |
| 糖                     | ↑107 | ↑116 |      | ↑108 |      |       |      |      |       | ↑108 |      |       |      |      |       |  |
| トリグリセリド               |      |      |      | ↓47  |      |       | ↓42  |      |       | ↓61  |      |       |      |      |       |  |
| ビリルビン                 |      |      |      | ↓71  | ↓78  |       | ↓82  | ↓76  | ↓70   | ↓72  |      |       | ↓66  |      |       |  |
| 総蛋白                   |      |      |      | ↑104 |      |       |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| Na                    |      |      |      | ↑101 |      |       |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| K                     |      |      |      |      |      |       | ↓88  | ↓88  |       |      |      |       |      |      |       |  |
| Ca                    |      |      |      | ↑101 | ↑101 |       | ↓98  |      |       | ↓96  |      |       |      |      |       |  |
| Cl                    |      |      |      |      |      |       | ↑101 |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| P                     | ↑110 | ↑113 | ↑115 |      |      |       | ↑117 |      |       | ↑116 |      |       | ↑117 |      |       |  |
| T <sub>3</sub>        |      |      |      |      |      |       | ↑117 |      |       | ↑116 |      |       | ↓92  |      |       |  |
| T <sub>4</sub>        |      |      |      | ↑116 |      |       |      |      |       | ↓90  |      |       | ↓83  |      |       |  |
| サイトキン結合能              |      |      |      | ↑104 |      |       | ↑107 |      |       | ↑118 |      |       | ↑121 |      |       |  |
| α <sub>1</sub> -グロブリン |      |      |      | ↑108 |      |       |      |      |       |      |      |       | ↑121 |      |       |  |
| α <sub>2</sub> -グロブリン |      |      |      |      |      |       |      |      |       |      |      |       | ↑108 |      |       |  |
| γ-グロブリン               |      |      |      |      |      |       |      |      |       | ↓75  |      |       |      |      |       |  |
| 性別                    | 雌    |      |      |      |      |       |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| ASAT (GOT)            | ↓83  | ↓66  | ↓62  | ↓52  |      |       | ↓50  |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| ALAT (GPT)            | ↓79  |      |      | ↓77  |      |       |      |      | ↓71   |      |      |       |      |      |       |  |
| AP                    | ↓80  |      |      | ↓78  | ↓73  | ↓82   |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| GGT (U/L)*            | ↑1   |      |      | ↑7   |      | ↑1    |      |      | ↑6    |      | ↑1   | ↑5    |      | ↑5   |       |  |
| 糖                     |      |      |      | ↑112 |      |       | ↑118 |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| トリグリセリド               |      |      |      |      |      |       | ↓47  |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| 尿素                    |      |      |      |      |      |       |      |      |       | ↑126 |      |       |      |      |       |  |
| ビリルビン                 | ↓71  | ↓64  | ↓62  | ↓82  | ↓70  | ↓76   | ↓73  |      |       | ↓66  | ↓85  | ↓80   | ↓70  |      |       |  |
| 総蛋白                   | ↑105 |      |      | ↑104 |      |       |      |      | ↑106  |      |      |       |      |      |       |  |
| Na                    |      |      |      | ↑101 |      |       |      |      |       |      |      |       | ↓98  |      |       |  |
| K                     |      |      |      |      |      |       |      |      |       |      |      |       | ↑113 |      |       |  |
| Ca                    |      |      |      | ↑104 |      |       |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| Cl                    |      |      |      |      |      |       |      |      |       | ↓98  |      |       |      |      |       |  |
| P                     | ↑113 |      |      | ↑114 |      |       |      |      |       |      |      |       | ↓86  |      |       |  |
| T <sub>3</sub>        |      |      |      |      |      |       | ↓90  |      |       | ↓83  |      | ↓86   |      |      |       |  |
| T <sub>4</sub>        |      |      |      |      |      |       |      |      |       | ↓78  |      |       |      |      |       |  |
| サイトキン結合能              |      |      |      |      |      |       | ↑108 |      | ↑110  | ↑108 |      |       |      |      |       |  |
| アルブミン                 |      |      |      | ↓93  |      |       | ↓91  |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| α <sub>1</sub> -グロブリン |      |      |      | ↑115 |      |       | ↑119 |      | ↑107  |      |      |       |      |      |       |  |
| α <sub>2</sub> -グロブリン |      |      |      | ↑107 |      |       |      |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| β-グロブリン               |      |      |      | ↑114 |      |       | ↑115 |      |       |      |      |       |      |      |       |  |
| γ-グロブリン               |      |      |      |      |      |       |      |      |       | ↓76  |      |       |      |      |       |  |

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの  
 但しGGT\*は対照群の数値が0 U/Lのため、実測値(U/L)で示した  
 ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01 (U検定による)  
 検体の影響と考えられた数値を下線で示した

尿検査；血液採取の2、3日前に約16時間（1晩）で尿を採取し、以下の項目を検査した。

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

いずれの項目においても投与に起因した変化は認められなかった。

眼科学検査；試験開始前、試験1及び2年後の採血時及び最終屠殺前に全動物について行った。

投与による影響は認められなかった。

肝臓中の酵素活性の測定；各群雌雄各5匹について、試験開始1年後及び2年後の試験終了時に肝臓チトクロム P-450 依存モノオキシゲナーゼ[7-エトキシマリンデエチラーゼ (ECOD)、7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ (EROD)、アルドリンエポキシダーゼ (ALD)]、エポキシドヒドロラーゼ (EH) 及び第II相酵素[グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GS-T)、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDP-GT)]を測定した。

投与1年後の酵素活性；10000ppm 群雄で EROD、ALD に有意な減少がみられた。400ppm 群雌で ECOD、2000ppm 雌で EROD に軽度な減少がみられたが、10000ppm 群では認められなかった。EH 及び第II相酵素である GS-T、UDP-GT に用量依存性を示す誘導が見られ、特に GS-T 活性では 400ppm 群雌雄にも有意差がみられた。

投与2年後の酵素活性；ECOD 及び ALD の減少傾向が再び認められたが、有意差が認められたのは 10000ppm 群雌のみであった。2000ppm 群雄、10000ppm 群雌雄に GS-T 活性の有意な増加が認められた。また、10000ppm 群雄に EH 活性の増加がみられた。

1年後の検査では 400ppm 群の雌雄においても GS-T 活性の上昇を、2000ppm 群の雌雄では GS-T と EH(雄のみ)活性の上昇、10000ppm 群では GS-T、EH、UDP-GT 活性の上昇が認められた。すなわち雌雄ともに GS-T 活性の上昇が全投与群で認められたことになる。しかし、2年後の検査で、2000ppm 群の雄で GS-T の上昇を、10000ppm 群では雌雄ともに GS-T の上昇がみられ、更に雄では EH の上昇がみられたが、400ppm 群の雌雄ともにもはや、肝薬物代謝酵素活性の上昇は認められなかった。このように 400ppm 群でのこの変化は一過性の生体適応反応と考えられ、肝臓重量の増加、病理組織学的変化などを伴わなかったことから、毒性作用とは考えられなかった。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別     | 雄    |       |       |     |      |       | 雌    |      |       |       |      |       |
|--------|------|-------|-------|-----|------|-------|------|------|-------|-------|------|-------|
|        | 1年   |       |       | 2年  |      |       | 1年   |      |       | 2年    |      |       |
| 検査年    |      |       |       |     |      |       |      |      |       |       |      |       |
| 項目 ppm | 400  | 2000  | 10000 | 400 | 2000 | 10000 | 400  | 2000 | 10000 | 400   | 2000 | 10000 |
| ECOD   |      |       |       |     |      |       | ↓62  |      |       |       |      |       |
| EROD   |      | ↓47   |       |     |      |       | ↓34  |      |       |       |      | ↓35   |
| ALD    |      | ↓(48) |       |     |      |       |      |      |       |       |      | ↓54   |
| EH     |      | ↑159  | ↑↑233 |     |      | ↑178  |      |      |       | ↑↑220 |      |       |
| GS-T   | ↑124 | ↑163  | ↑221  |     | ↑181 | ↑227  | ↑136 | ↑166 | ↑250  |       |      | ↑160  |
| UDP-GT |      |       | ↑169  |     |      |       | ↓66  |      | ↑↑169 |       |      |       |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
 ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01, ↑↓ : p<0.005, ↑↓ : p<0.001 (t 検定による)  
 検体の影響と考えられた数値を下線で示した

剖検 ; 途中死亡動物、中間屠殺動物及び最終屠殺動物の全動物を剖検した。

中間屠殺動物の剖検所見では投与に起因する特異的な臓器変化は認められなかった。

最終屠殺 10000ppm 群雌雄の肝臓で色調変化部位、雌で肝臓のう胞、盲腸の拡張、雄に腸間膜のう胞の増加が認められた。

#### 最終屠殺における主な肉眼的所見

| 項目      | 性別<br>投与量 (ppm) | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|---------|-----------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|         |                 | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 最終屠殺動物数 |                 | 41 | 42  | 36   | 32    | 39 | 36  | 35   | 37    |
| 肝臓色調変化  |                 | 2  | 0   | 1    | 11    | 3  | 2   | 2    | 7     |
| 肝臓のう胞   |                 | 1  | 0   | 2    | 2     | 4  | 1   | 3    | 20    |
| 盲腸拡張    |                 | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 11c   |
| 腸間膜のう胞  |                 | 0  | 0   | 1    | 4     | 0  | 0   | 0    | 0     |

Fisher の直接確率法 (c:P<0.001)  
 傾向検定/Cochran-Armitage 法

臓器重量 ; 12 ヶ月後の中間屠殺時、24 ヶ月後の試験終了時に動物を屠殺し、以下の臓器重量を測定した。対体重比も算定した。

脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、副腎及び精巣

肝重量について、中間屠殺の実重量と対体重比の増加が 2000ppm と 10000ppm 群の雄と 10000ppm 群の雌 (対体重比では 2000ppm 群も含む) でみられ、最終屠殺では 10000ppm 群の雌雄 (実重量では 2000ppm 群の雄を含む) でみられた。腎の比重量の増加が中間屠殺時の 10000ppm 群の雌でみられた。その他の臓器には検体に起因した変化は認められなかった。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別  |     | 雄    |              |              |       |              |              | 雌    |              |              |       |      |              |
|-----|-----|------|--------------|--------------|-------|--------------|--------------|------|--------------|--------------|-------|------|--------------|
| 検査週 |     | 52 週 |              |              | 104 週 |              |              | 52 週 |              |              | 104 週 |      |              |
| 項目  | ppm | 400  | 2000         | 10000        | 400   | 2000         | 10000        | 400  | 2000         | 10000        | 400   | 2000 | 10000        |
| 肝臓  | A   |      | ↑ <u>118</u> | ↑ <u>115</u> |       | ↑ <u>115</u> | ↑ <u>116</u> |      |              | ↑ <u>128</u> |       |      | ↑ <u>119</u> |
|     | R   |      | ↑ <u>118</u> | ↑ <u>113</u> |       |              | ↑ <u>119</u> |      | ↑ <u>116</u> | ↑ <u>135</u> |       |      | ↑ <u>126</u> |
| 脾臓  | A   |      |              |              |       |              |              |      |              |              |       |      | ↓ 85         |
|     | R   |      |              |              |       |              |              |      | ↑ 108        |              |       |      |              |
| 腎臓  | A   |      |              |              |       | ↑ 107        |              |      |              |              |       |      |              |
|     | R   |      |              |              |       |              |              |      |              | ↑ 110        |       |      |              |

臓器実重量(A)および対体重比(R)、↑↓ : p<0.05、◆◆ : p<0.01 (一元配置分散分析)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの  
 検体の影響と考えられた数値を下線で示した。

病理組織学的検査；中間屠殺（12ヶ月後）動物及び最終屠殺動物から以下の臓器及び組織を採取し10%緩衝ホルマリン液中に固定、パラフィン包埋し病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、外涙腺、眼球、大腿骨(骨髄)、ハーダー氏腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺、筋肉、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、皮膚(乳腺部)、直腸、脊髄、唾液腺、脾臓、坐骨神経、胸骨、精嚢、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的異常組織

中間屠殺群はバイエル社、最終屠殺群はライフサイエンスリサーチ(英国)が病理組織学的検査を行った。

#### 非腫瘍性病変(表1)

中間屠殺用動物；肝臓では10000ppm群雌雄に門脈周囲肝細胞好酸性化、褐色色素沈着、肝細胞脂肪空胞化、同群雌に門脈周囲多形性肝細胞、胆管上皮の肥厚の頻度の増加が認められた。腎臓では10000ppm群雌に慢性腎症、雄に近位尿細管上皮の色素[リポフスチン]沈着、10000ppm群雌に甲状腺ろ胞内鉍質沈着の頻度の増加がみられた。これらの変化のうち、門脈周囲肝細胞の多形性及び胆管上皮の肥厚は、最終屠殺動物では認められなかった。その他に認められた所見は偶発的変化と考えられた。



中間屠殺用動物；認められた主な非腫瘍性病変を下表に示す。

| 項目                | 性別<br>投与量(ppm) | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|-------------------|----------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|                   |                | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 検査動物数             |                | 10 | 10  | 10   | 10    | 10 | 10  | 10   | 10    |
| <b>肝臓</b>         |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 門脈周囲肝細胞好酸性化       |                | 0  | 0   | 3    | 10**  | 0  | 0   | 3    | 10**  |
| 門脈周囲多形性肝細胞        |                | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 1    | 8**   |
| 褐色色素沈着            |                | 0  | 0   | 0    | 5*    | 0  | 0   | 1    | 9**   |
| 胆管上皮肥厚            |                | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 1    | 8**   |
| 肝細胞脂肪空胞化          |                | 1  | 0   | 2    | 10**  | 0  | 0   | 0    | 5*    |
| <b>腎臓</b>         |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 慢性腎症              |                | 9  | 9   | 9    | 9     | 0  | 2   | 2    | 5*    |
| 尿細管上皮色素[リポフスチン]沈着 |                | 0  | 0   | 2    | 10**  | 0  | 0   | 0    | 2     |
| <b>甲状腺</b>        |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ろ胞内鉍質沈着           |                | 5  | 6   | 8    | 9     | 1  | 2   | 2    | 10**  |

\*: p<0.05、 \*\*: p<0.01 ( $\chi^2$ 検定による)

最終屠殺用動物；2000及び10000ppm群雌雄の肝臓で均質な好酸性細胞質、2000及び10000ppm群雄で肝細胞小増殖巣（明細胞と好酸性肝細胞）減少、10000ppm群雌で、単一及び多房性胆管のう胞、脂肪空胞化、胆管過形成の頻度の増加が認められた。10000ppm群雄の腎臓で尿細管褐色色素（リポフスチン）沈着、2000及び10000ppm群雌雄に甲状腺ろ胞内鉍質沈着が認められた。盲腸拡張の肉眼的所見に関連した病理組織学的所見は見出されなかった。その他の所見はこの週齢、本系統のラットで共通的にみられる所見であり、自然発生的と考えられた。

最終屠殺用動物；認められた主な非腫瘍性病変を下表に示す。

| 項目                         | 性別<br>投与量(ppm) | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----------------------------|----------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|                            |                | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 検査動物数                      |                | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| <b>肝臓</b>                  |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 多房性胆管のう胞                   |                | 0  | 0   | 1    | 1     | 1  | 0   | 3    | 7     |
| 単一性胆管のう胞                   |                | 2  | 0   | 0    | 2     | 2  | 1   | 2    | 13b   |
| 均質性肝細胞好酸性化                 |                | 0  | 1   | 19c  | 24c   | 4  | 5   | 25c  | 25c   |
| 肝細胞小増殖巣<br>(明細胞及び好酸性細胞の混在) |                | 28 | 22  | 13b  | 9c    | 8  | 10  | 8    | 9     |
| 肝細胞小増殖巣<br>(好酸性細胞)         |                | 0  | 3   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 3     |
| 脂肪空胞化                      |                | 1  | 2   | 0    | 2     | 0  | 1   | 2    | 7a    |
| 胆管過形成                      |                | 7  | 5   | 4    | 4     | 1  | 1   | 1    | 15c   |
| <b>腎臓</b>                  |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 皮質尿細管褐色色素(リポフスチン)沈着        |                | 0  | 0   | 2    | 17c   | 0  | 0   | 0    | 0     |
| <b>甲状腺</b>                 |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ろ胞内鉍質沈着                    |                | 2  | 3   | 10a  | 14b   | 1  | 1   | 11b  | 21c   |

a: p<0.05、 b: p<0.01、 c: p<0.001 (Fisherの直接確率法)

腫瘍性病変(表2)

中間屠殺用動物;全ての腫瘍の発生頻度には対照群との有意な差はみられなかった。

認められた腫瘍性病変を下表に示す。

| 項目        | 性別<br>投与量(ppm) | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|-----------|----------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|           |                | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 検査動物数     |                | 10 | 10  | 10   | 10    | 10 | 10  | 10   | 10    |
| 精巣        |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ライディッヒ細胞腫 |                | 0  | 1   | 0    | 0     | -  | -   | -    | -     |
| 下垂体       |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 腺腫        |                | 0  | 0   | 1    | 0     | 1  | 0   | 0    | 0     |
| 甲状腺       |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| ろ胞細胞腺腫    |                | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 子宮        |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 間質ポリープ    |                | -  | -   | -    | -     | 1  | 0   | 2    | 0     |

最終屠殺用動物;10000ppm群雌雄で甲状腺腫瘍の発生頻度が統計学的に有意ではないもののわずかに増加した。しかし、傍ろ胞細胞腺腫と傍ろ胞細胞癌及びその合計値は、背景データの範囲内であった。ろ胞細胞腺腫とろ胞細胞癌及びその合計値は雌では背景データと同等であり、雄では背景データの上限であった。従って、これらの所見は投与に関連したものではないと考えられた。

その他に検体投与群で観察された全ての腫瘍の発生頻度には対照群との差は認められなかった。

甲状腺腫瘍を下表に示す。

| 項目       | 検体        |      | 背景データ I   |            | 背景データ II   |           |
|----------|-----------|------|-----------|------------|------------|-----------|
|          | 10000 ppm |      | ♂         | ♀          | ♂          | ♀         |
|          | ♂         | ♀    |           |            |            |           |
| 傍ろ胞細胞腺腫  | 6/50      | 4/50 | 0/90~9/47 | 0/96~14/49 | 0/50~11/50 | 0/50~7/49 |
| 傍ろ胞細胞癌   | 0/50      | 0/50 | 0/93~5/49 | 0/96~5/46  | 0/50~8/50  | 0/50~2/47 |
| 合計(最高頻度) | 6/50      | 4/50 | (9/47)    | (14/49)    | (11/50)    | (7/49)    |
| ろ胞細胞腺腫   | 3/50      | 2/50 | 0/95~2/45 | 0/96~3/46  | 0/50~3/50  | 0/50~2/50 |
| ろ胞細胞癌    | 1/50      | 1/50 | 0/95~1/45 | 0/96~1/48  | 0/50       | 0/50      |
| 合計(最高頻度) | 4/50      | 3/50 | (2/45)    | (3/46)     | (3/50)     | (2/50)    |

下記に示すように、担腫瘍動物数、腫瘍総数、良性及び悪性腫瘍の発生頻度に投与に関連した有意な増加は認められなかった。また、担腫瘍動物の経時的な死亡時期にも検体投与による変化はみられなかった。

最終屠殺群における良性及び悪性腫瘍を有する動物数

| 項目             | 性別           | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----------------|--------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|                | 投与量<br>(ppm) | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
|                | 動物数          | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 死亡動物           |              |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 検査動物数          |              | 9  | 8   | 14   | 18    | 10 | 14  | 13   | 13    |
| 担腫瘍動物数         |              | 3  | 5   | 3    | 7     | 7  | 8   | 9    | 10    |
| 良性腫瘍のみ有する動物数   |              | 2  | 2   | 3    | 5     | 3  | 6   | 4    | 4     |
| 悪性腫瘍のみ有する動物数   |              | 1  | 2   | 0    | 1     | 3  | 1   | 3    | 5     |
| 良性と悪性腫瘍を有する動物数 |              | 0  | 1   | 0    | 1     | 1  | 1   | 2    | 1     |
| 計画屠殺動物         |              |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 検査動物数          |              | 41 | 42  | 36   | 32    | 39 | 36  | 35   | 37    |
| 担腫瘍動物数         |              | 18 | 17  | 18   | 17    | 27 | 23  | 22   | 17    |
| 良性腫瘍のみ有する動物数   |              | 15 | 16  | 15   | 12    | 24 | 19  | 14   | 11    |
| 悪性腫瘍のみ有する動物数   |              | 2  | 0   | 1    | 2     | 0  | 2   | 1    | 1     |
| 良性と悪性腫瘍を有する動物数 |              | 1  | 1   | 2    | 3     | 3  | 2   | 7    | 5     |
| 全動物            |              |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 検査動物数          |              | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 担腫瘍動物数         |              | 21 | 22  | 21   | 24    | 34 | 31  | 31   | 27    |
| 良性腫瘍のみ有する動物数   |              | 17 | 18  | 18   | 17    | 27 | 25  | 18   | 15    |
| 悪性腫瘍のみ有する動物数   |              | 3  | 2   | 1    | 3     | 3  | 3   | 4    | 6     |
| 良性と悪性腫瘍を有する動物数 |              | 1  | 2   | 2    | 4     | 4  | 3   | 9    | 6     |

腫瘍数を以下に示す。

| 項目 | 性別           | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----|--------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|    | 投与量<br>(ppm) | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
|    | 動物数          | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 腫瘍 |              |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 良性 |              | 21 | 24  | 23   | 25    | 38 | 40  | 35   | 25    |
| 悪性 |              | 5  | 4   | 3    | 7     | 7  | 5   | 13   | 13    |
| 総数 |              | 26 | 28  | 26   | 32    | 45 | 45  | 48   | 38    |

担腫瘍動物の経時的な死亡時期

| 項目        | 性別           | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|-----------|--------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|           | 投与量<br>(ppm) | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
|           | 動物数          | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 日数        |              |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 0 - 90    |              | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 90 - 180  |              | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 181 - 270 |              | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 271 - 360 |              | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 1    | 0     |
| 361 - 450 |              | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 451 - 540 |              | 0  | 0   | 0    | 1     | 3  | 1   | 0    | 1     |
| 541 - 630 |              | 2  | 2   | 0    | 1     | 2  | 2   | 4    | 4     |
| 631 - 720 |              | 0  | 3   | 2    | 2     | 2  | 3   | 4    | 5     |
| 721 - 745 |              | 19 | 17  | 19   | 19    | 27 | 25  | 22   | 17    |
| 0 - 745   |              | 21 | 22  | 21   | 24    | 34 | 21  | 31   | 27    |

以上の結果、10000ppm 群雌雄で体重増加抑制、2000 及び 10000ppm 群雌雄に肝臓機能関連酵素の変化、肝薬物代謝酵素誘導、肝臓重量の増加、肝臓の病理組織学的変化などから肝臓機能への影響が認められた。400ppm 群ではグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GS-T) が 1 年後に軽度に認められたが、2 年後では消退した。この変化は一過性の生体適応反応と考えられ、肝臓重量の増加、病理組織学的変化などを伴わず、毒性影響とはみなさなかつた。従って雌雄共に無毒性量は 400ppm (雄：24.7mg/kg/日、雌：34.0mg/kg/日) と判断された。

発癌性は認められなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変（死亡・切迫屠殺動物） (ラット 1-1)

| 性別        |                           | 雄 |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|-----------|---------------------------|---|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)  |                           | 0 | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数  |                           | 9 | 8   | 14   | 18    | 10 | 14  | 13   | 13    |
| 死亡・切迫屠殺動物 | 副腎                        |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 皮質空胞化                     | 2 | 2   | 6    | 3     | 0  | 2   | 1    | 0     |
|           | 皮質出血性変性                   | 0 | 0   | 1    | 1     | 0  | 4   | 2    | 0     |
|           | 皮質うっ血                     | 0 | 2   | 4    | 2     | 3  | 4   | 3    | 5     |
|           | 盲腸                        |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 粘膜鉍質沈着                    | 1 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 1    | 0     |
|           | 心臓                        |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 慢性心筋炎                     | 1 | 0   | 2    | 1     | 0  | 0   | 1    | 0     |
|           | 心耳血栓                      | 1 | 0   | 2    | 2     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|           | 腎臓                        |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 慢性腎症                      | 4 | 7   | 10   | 11    | 0  | 2   | 2    | 1     |
|           | 皮質線維化                     | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 1    | 1     |
|           | 皮質尿細管色素沈着                 | 0 | 0   | 0    | 2     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|           | 腎乳頭鉍質沈着                   | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 2    | 2     |
|           | 涙腺                        |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | リンパ球浸潤                    | 0 | 3   | 1    | 2     | 0  | 0   | 1    | 0     |
|           | 肝臓                        |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 多房性胆管のう胞                  | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|           | 単一胆管のう胞                   | 1 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 1    | 1     |
|           | 均一性好酸性細胞質                 | 0 | 0   | 0    | 0     | 1  | 0   | 1    | 1     |
|           | 肝細胞小増殖巣<br>(明細胞と好酸性細胞の混在) | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    | 2     |
|           | 限局性肝細胞空胞化                 | 0 | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|           | グリコーゲン沈着増加                | 0 | 0   | 0    | 0     | 1  | 0   | 0    | 0     |
|           | 胆管過形成                     | 1 | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|           | うっ血                       | 4 | 2   | 6    | 2     | 1  | 1   | 2    | 0     |
|           | 肺                         |   |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 水腫                        | 4 | 0   | 5    | 3     | 1  | 1   | 1    | 3     |
| 限局性肺胞壁肥厚  | 0                         | 0 | 0   | 1    | 2     | 2  | 3   | 1    |       |
| 乳腺部       |                           |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 乳腺のう胞     | 0                         | 0 | 0   | 0    | 2     | 2  | 3   | 1    |       |
| 卵巣        |                           |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 卵胞のう胞     | -                         | - | -   | -    | 2     | 3  | 0   | 1    |       |
| 脾臓        |                           |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 動脈炎       | 0                         | 1 | 3   | 3    | 0     | 0  | 0   | 1    |       |

(傾向検定の有意な結果は、対照群の数値の横に記載した。)

表 1 主な非腫瘍性病変（死亡・切迫屠殺動物） (ラット 1-2)

| 性別                                   |                    | 雄 |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|--------------------------------------|--------------------|---|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)                             |                    | 0 | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数                             |                    | 9 | 8   | 14   | 18    | 10 | 14  | 13   | 13    |
| 死<br>・<br>切<br>迫<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 下垂体                |   |     |      |       |    |     |      |       |
|                                      | 限局性好酸性細胞<br>のう胞    | 0 | 1   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                                      | 脾臓                 |   |     |      |       |    |     |      |       |
|                                      | ヘモジデリン沈着           | 2 | 1   | 2    | 1     | 3  | 2   | 1    | 1     |
|                                      | 白脾髄過形成             | 0 | 0   | 0    | 1     | 2  | 0   | 4    | 2     |
|                                      | 胃                  |   |     |      |       |    |     |      |       |
|                                      | 腺拡張/腺胃部<br>筋層の鉍質沈着 | 0 | 0   | 0    | 2     | 0  | 2   | 0    | 0     |
|                                      | 精巣                 |   |     |      |       |    |     |      |       |
|                                      | 間細胞過形成             | 1 | 1   | 1    | 2     | -  | -   | -    | -     |
|                                      | 精細管上皮変性            | 3 | 1   | 1    | 6     | -  | -   | -    | -     |
|                                      | 精細管鉍質沈着            | 2 | 0   | 2    | 3     | -  | -   | -    | -     |
|                                      | 甲状腺                |   |     |      |       |    |     |      |       |
|                                      | C細胞限局性過形成          | 0 | 0   | 0    | 0     | 1  | 1   | 0    | 1     |
|                                      | コロイド内鉍質沈着          | 0 | 1   | 2    | 3     | 1  | 0   | 0    | 4     |
|                                      | 子宮                 |   |     |      |       |    |     |      |       |
|                                      | 子宮内膜過形成            | - | -   | -    | -     | 1  | 1   | 1    | 1     |

(傾向検定の有意な結果は、対照群の数値の横に記載した。)

表1 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺動物)

(ラット 1-3)

| 性別                         |                           | 雄   |     |      |       | 雌   |     |      |       |
|----------------------------|---------------------------|-----|-----|------|-------|-----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)                   |                           | 0   | 400 | 2000 | 10000 | 0   | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数                   |                           | 41  | 42  | 36   | 32    | 39  | 36  | 35   | 37    |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 副腎                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | 皮質空胞化                     | 11  | 15  | 14   | 8     | 7   | 4   | 8    | 4     |
|                            | 皮質出血性変性                   | 0   | 0   | 0    | 1     | 16B | 13  | 7    | 4b    |
|                            | 皮質うっ血                     | 0   | 1   | 2    | 1     | 15  | 8   | 12   | 11    |
|                            | 盲腸                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | 粘膜鉍質沈着                    | 0   | 0   | 0    | 0     | 0   | 0   | 0    | 1     |
|                            | 心臓                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | 慢性心筋炎                     | 0   | 3   | 1    | 0     | 0   | 0   | 0    | 1     |
|                            | 心耳血栓                      | 0   | 1   | 1    | 1     | 0   | 0   | 0    | 0     |
|                            | 腎臓                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | 慢性腎症                      | 16  | 22  | 19   | 17    | 5   | 9   | 8    | 9     |
|                            | 皮質線維化                     | 6   | 4   | 4    | 6     | 2   | 0   | 4    | 1     |
|                            | 皮質尿細管色素沈着                 | 0C  | 0   | 2    | 15c   | 0   | 0   | 0    | 0     |
|                            | 腎乳頭鉍質沈着                   | 0   | 0   | 0    | 1     | 5   | 1   | 1    | 6     |
|                            | 涙腺                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | リンパ球浸潤                    | 8   | 13  | 15a  | 10    | 5   | 3   | 2    | 3     |
|                            | 肝臓                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | 多房性胆管のう胞                  | 0   | 0   | 1    | 1     | 1A  | 0   | 3    | 6     |
|                            | 単一胆管のう胞                   | 1   | 0   | 0    | 2     | 2C  | 1   | 1    | 12c   |
|                            | 均一性好酸性細胞質                 | 0C  | 1   | 19c  | 24c   | 3C  | 5   | 24c  | 24c   |
|                            | 肝細胞小増殖巣<br>(明細胞と好酸性細胞の混在) | 28C | 22  | 13b  | 9c    | 8   | 9   | 8    | 7     |
|                            | 限局性肝細胞空胞化                 | 1   | 2   | 0    | 1     | 0B  | 1   | 2    | 7b    |
|                            | グリコーゲン沈着増加                | 4   | 7   | 1    | 2     | 5   | 2   | 1    | 1     |
|                            | 胆管過形成                     | 6   | 5   | 4    | 3     | 1C  | 1   | 1    | 15c   |
|                            | 肝細胞小増殖巣(好酸化細胞)            | 0   | 3   | 0    | 0     | 0   | 0   | 0    | 3     |
|                            | 肺                         |     |     |      |       |     |     |      |       |
|                            | 限局性肺胞壁肥厚                  | 0   | 2   | 3    | 2     | 12  | 11  | 7    | 9     |
|                            | 乳腺部                       |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 乳腺のう胞                      | 0                         | 0   | 1   | 0    | 12    | 11  | 7   | 9    |       |
| 卵巣                         |                           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 卵胞のう胞                      | -                         | -   | -   | -    | 7     | 5   | 6   | 8    |       |
| 卵胞出血                       | -                         | -   | -   | -    | 0     | 3   | 0   | 0    |       |
| 脾臓                         |                           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 動脈炎                        | 3                         | 5   | 4   | 2    | 2     | 3   | 1   | 0    |       |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

(傾向検定の有意な結果は、対照群の数値の横に記載した。)



表 1 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺動物) (ラット 1-4)

| 性別                         |                 | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----------------------------|-----------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)                   |                 | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数                   |                 | 41 | 42  | 36   | 32    | 39 | 36  | 35   | 37    |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 下垂体             |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 限局性好酸性細胞<br>のう胞 | 4  | 2   | 2    | 4     | 2  | 1   | 2    | 2     |
|                            | 脾臓              |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | ヘモジデリン沈着        | 0  | 0   | 0    | 0     | 3  | 6   | 6    | 3     |
|                            | 白脾髄過形成          | 1  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 胃               |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 腺拡張/腺胃部         | 8  | 9   | 10   | 6     | 9  | 8   | 8    | 8     |
|                            | 精巣              |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 間細胞過形成          | 10 | 8   | 10   | 7     | -  | -   | -    | -     |
|                            | 精細管上皮変性         | 8  | 3   | 7    | 6     | -  | -   | -    | -     |
|                            | 精細管鉍質沈着         | 7  | 2   | 3    | 2     | -  | -   | -    | -     |
|                            | 甲状腺             |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | ろ胞細胞過形成         | 1  | 1   | 2    | 3     | 0  | 1   | 2    | 1     |
|                            | C細胞限局性過形成       | 5  | 8   | 5    | 5     | 4  | 3   | 4    | 7     |
|                            | ろ胞のう胞           | 1  | 3   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|                            | コロイド鉍質沈着        | 2C | 2   | 8a   | 11b   | 0C | 1   | 11c  | 17c   |
|                            | 子宮              |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 子宮内膜過形成                    | -               | -  | -   | -    | 2     | 3  | 2   | 1    |       |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

(傾向検定の有意な結果は、対照群の数値の横に記載した。)

表1 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(ラット1-5)

| 性別       |                           | 雄   |     |      |       | 雌   |     |      |       |
|----------|---------------------------|-----|-----|------|-------|-----|-----|------|-------|
| 用量(ppm)  |                           | 0   | 400 | 2000 | 10000 | 0   | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数 |                           | 50  | 50  | 50   | 50    | 49  | 50  | 48   | 50    |
| 全動物      | 副腎                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|          | 皮質空胞化                     | 13  | 17  | 20   | 11    | 7   | 6   | 9    | 4     |
|          | 皮質出血性変性                   | 0   | 0   | 1    | 2     | 16B | 17  | 9    | 4b    |
|          | 皮質うっ血                     | 0   | 3   | 6    | 3     | 18  | 12  | 15   | 16    |
|          | 盲腸                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|          | 粘膜鉍質沈着                    | 1   | 0   | 0    | 0     | 0   | 0   | 1    | 1     |
|          | 心臓                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|          | 慢性心筋炎                     | 1   | 3   | 3    | 1     | 0   | 0   | 1    | 1     |
|          | 心耳血栓                      | 1   | 1   | 3    | 3     | 0   | 0   | 0    | 0     |
|          | 腎臓                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|          | 慢性腎症                      | 20  | 29  | 29   | 28    | 5   | 11  | 10   | 10    |
|          | 皮質線維化                     | 6   | 4   | 4    | 6     | 2   | 0   | 5    | 2     |
|          | 皮質尿細管色素沈着                 | 0C  | 0   | 2    | 17c   | 0   | 0   | 0    | 0     |
|          | 腎乳頭鉍質沈着                   | 0   | 0   | 0    | 0     | 5   | 2   | 3    | 8     |
|          | 涙腺                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|          | リンパ球浸潤                    | 8   | 16  | 16   | 12    | 5   | 3   | 3    | 3     |
|          | 肝臓                        |     |     |      |       |     |     |      |       |
|          | 多房性胆管のう胞                  | 0   | 0   | 1    | 1     | 1   | 0   | 3    | 7     |
|          | 単一胆管のう胞                   | 2   | 0   | 0    | 2     | 2C  | 1   | 2    | 13b   |
|          | 均一性好酸性細胞質                 | 0C  | 1   | 19c  | 24c   | 4C  | 5   | 25c  | 25c   |
|          | 肝細胞小増殖巣<br>(明細胞と好酸性細胞の混在) | 28C | 22  | 13b  | 9c    | 8   | 10  | 8    | 9     |
|          | 限局性肝細胞空胞化                 | 1   | 2   | 0    | 2     | 0B  | 1   | 2    | 7a    |
|          | グリコーゲン沈着増加                | 4   | 7   | 1    | 2     | 6A  | 2   | 1    | 1     |
|          | 胆管過形成                     | 7   | 5   | 4    | 4     | 1C  | 1   | 1    | 15c   |
|          | うっ血                       | 4   | 2   | 6    | 2     | 1   | 1   | 2    | 0     |
|          | 肝細胞小増殖巣(好酸化細胞)            | 0   | 3   | 0    | 0     | 0   | 0   | 0    | 3     |
|          | 肺                         |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 水腫       | 4                         | 0   | 5   | 3    | 1     | 1   | 1   | 3    |       |
| 限局性肺胞壁肥厚 | 0                         | 2   | 3   | 3    | 14    | 13  | 10  | 10   |       |
| 乳腺部      |                           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 乳腺のう胞    | 0                         | 0   | 1   | 0    | 14    | 13  | 10  | 10   |       |
| 卵巣       |                           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 卵胞のう胞    | -                         | -   | -   | -    | 9     | 8   | 6   | 9    |       |
| 卵胞出血     | -                         | -   | -   | -    | 0     | 3   | 0   | 0    |       |
| 脾臓       |                           |     |     |      |       |     |     |      |       |
| 動脈炎      | 3                         | 6   | 7   | 5    | 2     | 3   | 1   | 1    |       |

a : p<0.05, b : p<0.01, c : p<0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p<0.05, B : p<0.01, C : p<0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

(傾向検定の有意な結果は、対照群の数値の横に記載した。)

表 1 主な非腫瘍性病変 (全動物) (ラット 1-6)

| 性別       |                | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----------|----------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm) |                | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数 |                | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 全動物      | 下垂体            |    |     |      |       |    |     |      |       |
|          | 限局性好酸性細胞のう胞    | 4  | 3   | 2    | 5     | 2  | 1   | 2    | 2     |
|          | 脾臓             |    |     |      |       |    |     |      |       |
|          | ヘモジデリン沈着       | 2  | 1   | 2    | 1     | 6  | 8   | 7    | 4     |
|          | 白脾髄過形成         | 1  | 0   | 0    | 2     | 2  | 0   | 4    | 2     |
|          | 胃              |    |     |      |       |    |     |      |       |
|          | 腺拡張/腺胃部筋層の鉍質沈着 | 8  | 9   | 10   | 8     | 9  | 10  | 8    | 8     |
|          | 精巣             |    |     |      |       |    |     |      |       |
|          | 間細胞過形成         | 11 | 9   | 11   | 9     | -  | -   | -    | -     |
|          | 精細管上皮変性        | 11 | 4   | 8    | 12    | -  | -   | -    | -     |
|          | 精細管鉍質沈着        | 9  | 2   | 5    | 5     | -  | -   | -    | -     |
|          | 甲状腺            |    |     |      |       |    |     |      |       |
|          | ろ胞細胞過形成        | 1  | 1   | 2    | 3     | 0  | 1   | 2    | 1     |
|          | C細胞限局性過形成      | 5  | 8   | 5    | 5     | 5  | 4   | 4    | 8     |
|          | ろ胞のう胞          | 1  | 3   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|          | コロイド鉍質沈着       | 2C | 3   | 10a  | 14b   | 1C | 1   | 11b  | 21c   |
| 子宮       |                |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 子宮内膜過形成  | -              | -  | -   | -    | 3     | 4  | 3   | 2    |       |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

(傾向検定の有意な結果は、対照群の数値の横に記載した。)

表 2 腫瘍性病変 (死亡・切迫屠殺動物) (ラット 2-1)

| 性別        | 雄 |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|-----------|---|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|           | 0 | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 用量 (ppm)  | 0 | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数  | 9 | 8   | 14   | 18    | 10 | 14  | 13   | 13    |
| 副腎        |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 褐色細胞腫(良)  | 0 | 0   | 2    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 脳         |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 星状膠細胞腫(悪) | 0 | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 顆粒細胞腫(良)  | 0 | 1   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 卵巢        |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)     | - | -   | -    | -     | 1  | 0   | 0    | 0     |
| のう胞腺癌(悪)  | - | -   | -    | -     | 0  | 0   | 1    | 0     |
| 脾臓        |   |     |      |       |    |     |      |       |
| ラ氏島細胞癌(悪) | 1 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 副甲状腺      |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 腺腫(良)     | 0 | 0   | 1    | 0     | -  | -   | -    | -     |
| 下垂体       |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 癌(悪)      | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 2   | 0    | 0     |
| 腺腫(良)     | 1 | 2   | 0    | 2     | 3  | 6   | 6    | 3     |
| 精巣        |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 間細胞腫(良)   | 1 | 1   | 1    | 3     | -  | -   | -    | -     |
| 甲状腺       |   |     |      |       |    |     |      |       |
| ろ胞細胞腺腫(良) | 0 | 0   | 0    | 2     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| ろ胞細胞癌(悪)  | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
| 子宮        |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 腺癌(悪)     | - | -   | -    | -     | 1  | 0   | 1    | 0     |
| 子宮内膜肉腫(悪) | - | -   | -    | -     | 1  | 0   | 0    | 2     |
| 血管腫(良)    | - | -   | -    | -     | 0  | 1   | 0    | 0     |
| 膣         |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 扁平上皮癌(悪)  | - | -   | -    | -     | 0  | 0   | 0    | 1     |
| 造血器腫瘍     |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 悪性リンパ腫(悪) | 0 | 0   | 0    | 1     | 1  | 0   | 0    | 1     |
| 組織球肉腫(悪)  | 0 | 1   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
| 頭部*       |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)     | 0 | 1   | 0    | 0     | -  | -   | -    | -     |
| 乳腺部*      |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 腺癌(悪)     | 0 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 3    | 3     |
| 線維腺腫(良)   | 0 | 0   | 0    | 0     | 2  | 2   | 1    | 2     |
| 筋・骨格系*    |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)     | 0 | 1   | 0    | 0     | -  | -   | -    | -     |
| 皮膚*       |   |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)     | 1 | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

\* : 肉眼的異常部位

表 2 腫瘍性病変 (最終屠殺動物)

(ラット 2-2)

|                            | 性別        | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----------------------------|-----------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
|                            | 用量 (ppm)  | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数                   |           | 41 | 42  | 36   | 32    | 39 | 36  | 35   | 37    |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 副腎        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 褐色細胞腫(悪)  | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 褐色細胞腫(良)  | 2  | 3   | 7    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 皮質腺腫(良)   | 0  | 0   | 0    | 1     | 1  | 0   | 1    | 0     |
|                            | 脳         |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 顆粒細胞腫(良)  | 0  | 1   | 0    | 1     | 0  | 0   | 2    | 0     |
|                            | 十二指腸      |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 平滑筋肉腫(悪)  | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    | 0     |
|                            | 眼球        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 神経鞘腫(悪)   | 0  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|                            | 肝臓        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 肝細胞癌(悪)   | 0A | 0   | 0    | 2     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 肝細胞腺腫(良)  | 0  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 2     |
|                            | 乳腺        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 腺癌(悪)     | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 3    | 0     |
|                            | 線維腺腫(良)   | 0  | 0   | 0    | 0     | 3  | 2   | 1    | 2     |
|                            | 脾臓        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | ラ氏島細胞癌(悪) | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    | 0     |
|                            | 血管肉腫(悪)   | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 下垂体       |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 癌(悪)                       | 0         | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 1    |       |
| 腺腫(良)                      | 8         | 5  | 3   | 3    | 20    | 17 | 13  | 10   |       |
| 骨格筋                        |           |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)                      | 0         | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    |       |
| 胃                          |           |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 扁平上皮乳頭腫(良)                 | 0         | 0  | 1   | 0    | -     | -  | -   | -    |       |
| 精巣                         |           |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 間細胞腫(良)                    | 6         | 7  | 5   | 5    | -     | -  | -   | -    |       |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

\* : 肉眼的異常部位

表 2 腫瘍性病変 (最終屠殺動物) (ラット 2-3)

| 性別                         |            | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|----------------------------|------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)                   |            | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数                   |            | 41 | 42  | 36   | 32    | 39 | 36  | 35   | 37    |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 甲状腺        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | ろ胞細胞腺腫(良)  | 0  | 0   | 1    | 1     | 0  | 2   | 1    | 2     |
|                            | ろ胞細胞癌(悪)   | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 1    | 0     |
|                            | 傍ろ胞細胞腺腫(良) | 3  | 3   | 1    | 6     | 7  | 7   | 5    | 4     |
|                            | 傍ろ胞細胞癌(悪)  | 1  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 子宮         |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 平滑筋肉腫(悪)   | -  | -   | -    | -     | 1  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 造血器腫瘍      |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 悪性リンパ腫(悪)  | 1  | 1   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|                            | 頭部*        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 癌(悪)       | 0  | 0   | 1    | 0     | -  | -   | -    | -     |
|                            | 乳腺部*       |    |     |      |       |    |     |      |       |
|                            | 腺癌(悪)      | 1  | 0   | 0    | 0     | 2  | 1   | 3    | 4     |
|                            | 線維腺癌(悪)    | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|                            | 線維腺腫(良)    | 0  | 0   | 0    | 0     | 2  | 3   | 3    | 0     |
|                            | 皮膚*        |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 角化棘細胞腫(良)                  | 0          | 1  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    |       |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

\* : 肉眼的異常部位

表 2 腫瘍性病変 (全動物)

(ラット 2-4)

| 性別         |             | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|------------|-------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)   |             | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数   |             | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 全動物        | <b>副腎</b>   |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 褐色細胞腫(悪)    | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|            | 褐色細胞腫(良)    | 2  | 3   | 9    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|            | 皮質腺腫(良)     | 0  | 0   | 0    | 1     | 1  | 0   | 1    | 0     |
|            | <b>脳</b>    |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 星状膠細胞腫(悪)   | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|            | 顆粒細胞腫(良)    | 2  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 2    | 0     |
|            | <b>十二指腸</b> |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 平滑筋肉腫(悪)    | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|            | <b>眼球</b>   |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 神経鞘腫(悪)     | 0  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|            | <b>肝臓</b>   |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 肝細胞癌(悪)     | 0  | 0   | 0    | 2     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|            | 肝細胞腺腫(良)    | 0  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 2     |
|            | <b>乳腺</b>   |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 腺癌(悪)       | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 3    | 0     |
|            | 線維腺腫(良)     | 0  | 0   | 0    | 0     | 3  | 2   | 1    | 2     |
|            | <b>卵巣</b>   |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 肉腫(悪)       | -  | -   | -    | -     | 1  | 0   | 0    | 0     |
|            | のう胞線癌(悪)    | -  | -   | -    | -     | 0  | 0   | 1    | 0     |
|            | <b>脾臓</b>   |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | ラ氏島細胞癌(悪)   | 1  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    | 0     |
|            | 血管肉腫(悪)     | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|            | <b>副甲状腺</b> |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 腺腫(良)       | 0  | 0   | 1    | 0     | -  | -   | -    | -     |
|            | <b>下垂体</b>  |    |     |      |       |    |     |      |       |
|            | 癌(悪)        | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 2   | 0    | 1     |
|            | 腺腫(良)       | 9  | 7   | 3    | 5     | 23 | 23  | 19   | 13    |
| <b>骨格筋</b> |             |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)      | 0           | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    |       |
| <b>胃</b>   |             |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 扁平上皮乳頭腫(良) | 0           | 0  | 1   | 0    | -     | -  | -   | -    |       |
| <b>精巣</b>  |             |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 間細胞腫(良)    | 7           | 8  | 6   | 8    | -     | -  | -   | -    |       |

a : p≤0.05, b : p≤0.01, c : p≤0.001 (Fisher 直接確率法)

A : p≤0.05, B : p≤0.01, C : p≤0.001 (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

\* : 肉眼的異常部位

表 2 腫瘍性病変 (全動物)

(ラット 2-5)

| 性別        |            | 雄  |     |      |       | 雌  |     |      |       |
|-----------|------------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 用量 (ppm)  |            | 0  | 400 | 2000 | 10000 | 0  | 400 | 2000 | 10000 |
| 所見/検査動物数  |            | 50 | 50  | 50   | 50    | 49 | 50  | 48   | 50    |
| 全動物       | 甲状腺        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|           | ろ胞細胞腺腫(良)  | 0  | 0   | 1    | 3     | 0  | 2   | 1    | 2     |
|           | ろ胞細胞癌(悪)   | 0  | 0   | 0    | 1     | 0  | 0   | 1    | 1     |
|           | 傍ろ胞細胞腺腫(良) | 3  | 3   | 1    | 6     | 7  | 7   | 5    | 4     |
|           | 傍ろ胞細胞癌(悪)  | 1  | 0   | 1    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|           | 子宮         |    |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 腺癌(悪)      | -  | -   | -    | -     | 1  | 0   | 1    | 0     |
|           | 子宮内膜肉腫(悪)  | -  | -   | -    | -     | 1  | 0   | 0    | 2     |
|           | 平滑筋肉腫(悪)   | -  | -   | -    | -     | 1  | 0   | 0    | 0     |
|           | 血管腫(良)     | -  | -   | -    | -     | 0  | 1   | 0    | 0     |
|           | 陰          |    |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 扁平上皮癌(悪)   | -  | -   | -    | -     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|           | 造血器腫瘍      |    |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 悪性リンパ腫(悪)  | 1  | 1   | 0    | 1     | 1  | 0   | 0    | 1     |
|           | 組織球肉腫(悪)   | 0  | 1   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 0     |
|           | 頭部*        |    |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 癌(悪)       | 0  | 0   | 1    | 0     | -  | -   | -    | -     |
|           | 肉腫(悪)      | 0  | 1   | 0    | 0     | -  | -   | -    | -     |
|           | 乳腺部*       |    |     |      |       |    |     |      |       |
|           | 腺癌(悪)      | 1  | 0   | 0    | 0     | 2  | 1   | 6    | 7     |
|           | 線維腺癌(悪)    | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    | 1     |
|           | 線維腺腫(良)    | 0  | 0   | 0    | 0     | 4  | 5   | 4    | 2     |
|           | 筋・骨格系*     |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)     | 0          | 1  | 0   | 0    | -     | -  | -   | -    |       |
| 皮膚*       |            |    |     |      |       |    |     |      |       |
| 肉腫(悪)     | 1          | 0  | 0   | 0    | 0     | 0  | 0   | 0    |       |
| 角化棘細胞腫(良) | 0          | 1  | 0   | 0    | 0     | 0  | 1   | 0    |       |

a :  $p \leq 0.05$ , b :  $p \leq 0.01$ , c :  $p \leq 0.001$  (Fisher 直接確率法)

A :  $p \leq 0.05$ , B :  $p \leq 0.01$ , C :  $p \leq 0.001$  (傾向検定/Cochran-Armitage 法)

\* : 肉眼的異常部位