

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける混餌法による慢性毒性発癌性併合試験 (資料T-24)

検体の純度 :
 試験動物 : SD系ラット、投与開始時6週齢 (体重 雄168~248g、雌147~208g)
 試験期間及び群構成 :

| | 1群当り動物数 | | 投与開始及び終了日 |
|-----------------------|---------|----|-----------|
| | 雄 | 雌 | |
| 投与後52週時 中間屠殺対象動物 | 10 | 10 | |
| 投与後 104週時 最終屠殺対象動物 | 55 | 55 | |

試験方法 : 検体を 0、60、300及び600ppmの濃度で飼料中に混入し、104 週間 (2年間) にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び生存率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。
 各群の経時的な生存率の変化を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 53週時生存率 (%) | | | | | | | | |
| 78週時生存率 (%) | | | | | | | | |
| 104週時生存率 (%) | | | | | | | | |
| 105週最終屠殺終了時 最終生存率 (%) | | | | | | | | |

雌雄の各群の生存率はいずれも試験実施機関の背景データ (雄 : 35~67%、平均53% ; 雌 : 35~59%、平均44%) と同等であり、各検体投与群の生存率に検体投与の影響は見られなかった。

一般状態の変化は、いずれも試験実施機関における本系統のラ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ットを用いた試験で一般的に観察される変化であり、検体投与の影響は見られなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を投与開始15週時までは週1回、15週時以降は2週間に1回、27週時以降は4週間に1回測定した。
各群の経時的な体重及び投与開始後104週時までの体重増加量を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 体重 (g) | | | | | | | | |
| 15週時 | | | | | | | | |
| 27週時 | | | | | | | | |
| 53週時 | | | | | | | | |
| 体重増加量 | | | | | | | | |
| 1-104週増加量 (g) | | | | | | | | |
| 対照群比 (%) | | | | | | | | |

a : $P \leq 0.05$ (Dunnett検定)

雌雄の300及び600ppm群の体重増加量は、対照群に比べて低く、検体投与に起因する変化と考えられた。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を投与開始14週時までは週1回、14週時以降は2週間に1回、26週時以降は4週間に1回測定した。また、摂餌量の測定毎に食餌効率 (体重増加量 / 摂餌量 × 100) も算出した。
投与開始から52あるいは104週までの総摂餌量 (対照群比) を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 1-52週累積 対照群比 (%) | | | | | | | | |
| 1-104週累積 対照群比 (%) | | | | | | | | |

a : $P \leq 0.05$ (Dunnett検定)

雌の600ppm群の摂餌量は、投与期間を通して対照群に比べて低値であり、検体投与の影響と考えられた。
食餌効率には、検体投与の影響は見られなかった。

検体摂取量 ; 検体投与濃度、摂餌量及び体重から、各検体投与群の全試験期間における1日あたりの平均検体摂取量を算出し、次表 (次頁) に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(検体摂取量)

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|----------------------|-----|------|------|-----|------|------|
| | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 投与量 (ppm) | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 平均検体摂取量 (mg/kg/日) | 2.9 | 15.0 | 30.8 | 3.6 | 18.6 | 37.0 |

眼科学的検査；投与前、52及び104週時に全動物について検査した。
いずれの投与時期においても、検体投与に起因する異常は見られなかった。

血液学的検査；投与後13、26、52/53、78及び104週時に任意に選択した雌雄の各群10匹について、一晚絶食後、二酸化炭素の吸入麻醉下で後部眼窩静脈叢から採血し、網状赤血球数、赤血球形態、補正白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球百分比、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)、血小板数及び網状赤血球(比)を測定した。

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性別 | 投与量 (ppm) | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|-----------|----|-----|-----|----|-----|-----|
| | | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 赤血球 | 13週 | | | | | | |
| | 26週 | | | | | | |
| | 52週 | | | | | | |
| ヘモグロビン濃度 | 13週 | | | | | | |
| | 26週 | | | | | | |
| | 52週 | | | | | | |
| ヘマトクリット 値 | 13週 | | | | | | |
| | 26週 | | | | | | |
| | 52週 | | | | | | |
| | 78週 | | | | | | |
| MCV | 78週 | | | | | | |
| MCH | 13週 | | | | | | |
| MCHC | 26週 | | | | | | |
| | 78週 | | | | | | |
| 網状赤血球(比) | 13週 | | | | | | |
| | 26週 | | | | | | |
| | 52週 | | | | | | |
| 網状赤血球数 | 52週 | | | | | | |
| 白血球百分比単球 | 78週 | | | | | | |

↑↓: $P \leq 0.05$ (Dunnett検定)、表中の数値は対照群に対する変動率(%)

*: 測定値については本文(次頁)を参照。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄の600ppm群では、13～52週において、赤血球数、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の軽度な低値が見られた。雌の同群では、26週にのみ赤血球数及びヘマトクリット値の低値が見られた。また、雌雄の同群では、これら赤血球系の諸項目の低値に対する適応性の変化として、網状赤血球数あるいは比の増加も見られた。これらの変化は、検体投与に起因すると考えられた。

雌の60及び300ppm群では、78週において、白血球分面の単球値のわずかな低下が見られた（対照群 0.2 ± 0.16 ；60ppm群 0.1 ± 0.08 ；300ppm群 0.0 ± 0.07 、単位：1000/ μ L）。しかし、これらの値は同週齢の雌ラットにおける背景データ（平均 0.1 ± 0.14 ；範囲 $0.0 - 0.3$ 、単位：1000/ μ L）の範囲内であり、また104週では検体投与群と対照群の間に差は見られなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採血した血液から血清を遠心分離し、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、塩素、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、直接ビリルビン、 γ グロブリン転移酵素、グロブリン、グルコース、無機リン、カリウム、GOT、アルカリホスファターゼ、GPT、LDH、ナトリウム、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白及び尿素窒素を測定した。対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------|--------------------------|-----|-----|----|-----|-----|
| | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | |
| グルコース | 78週 | | | | | |
| 尿素窒素 | 26週 53週 78週 | | | | | |
| 総コレステロール | 13週 26週 53週 78週 | | | | | |
| 総蛋白 | 53週 78週 | | | | | |
| アルブミン | 26週 53週 | | | | | |
| グロブリン | 13週 26週 53週 78週 | | | | | |
| アルブミン /グロブリン比 | 13週 26週 52週 78週 | | | | | |

(次頁に続く)

(血液生化学検査の結果表、続き)

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|--------|------------|-----|-----|----|-----|-----|
| | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| カルシウム | 53週 | | | | | |
| 総ビリルビン | 26週 78週 | | | | | |
| 無機リン | 13週 78週 | | | | | |
| カリウム | 78週 | | | | | |
| 塩素 | 53週 | | | | | |

↑ ↓ : P ≤ 0.05 (Dunnett検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

雌の300ppm群及び雌雄の600ppm群において、グロブリン値の高値が見られた。これに伴って、アルブミン/グロブリン比の低下が見られた測定時期もあった。また、13～78週における雌の600ppm群及び78週における雌の300ppm群で、総コレステロール値の高値が見られた。これらの変化は、検体投与に関連した変化と考えられた。その他の統計学的に有意な変化は、軽度な変化であること、一過性の変化であること、背景データの範囲内の変化であること、あるいは検査値の変動に対応した病理変化が見られなかったことから、検体投与とは関連がないと考えられた。

尿検査 ; 投与後13、26、52/53、78及び104週時に血液学的検査に使用した動物を用い、採血前の一晩絶食中に個別採尿ケージで採尿し、外観、ビリルビン、グルコース、ケトン体、沈渣(顕微鏡検査)、潜血、pH、蛋白、比重及び尿量を測定した。いずれの検査時期においても、検体投与の影響は見られなかった。

臓器重量 ; 全ての52及び104週屠殺動物を対象として、解剖後、副腎、脳(脳幹を含む)、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣(精巣上体を含む)及び甲状腺(上皮小体を含む)の重量を測定した。また、相対重量として対体重比及び対脳重量比を算出した。対照群に比して、統計学的有意差の見られた項目を次表(次頁)に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(臓器重量の結果表)

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------------|----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 投与量 (ppm) | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 体重 52週 104週 | | | | | | |
| 脳 52週 対体重比 104週 対体重比 | | | | | | |
| 心臓 104週 対体重比 | | | | | | |
| 腎臓 52週 対脳重比 | | | | | | |
| 肝臓 52週 対体重比 104週 対体重比 | | | | | | |
| 精巣 52週 対体重比 | | | | | | |

↑ ↓ : P ≤ 0.05 (Dunnett検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

52週における雌雄300及び600ppm群、104週における雌雄の600ppm群の肝臓重量の対体重比の高値は、病理組織学的検査結果と相関しており、検体投与に関連した変化と考えられた。その他の項目の変化は、低用量のみの変化であること、あるいは300及び600ppm群の体重が対照群に比べ低値であったことを反映した対体重比の変化であることから、検体投与とは関連のない変化と考えられた。

肉眼的病理検査；全ての動物を対象として、屠殺・解剖時に肉眼的病理検査を実施した。

種々の病変が観察されたが、いずれも試験実施機関において同週齢の本系統のラットにしばしば認められる変化であり、対照群および検体投与群の間に発生頻度の偏りがなかったことから、検体投与に関連する変化はないと考えられた。

病理組織学的検査；全ての対照群及び600ppm群の動物、全ての死亡・切迫殺動物を対象に以下の全臓器について病理標本作製し、鏡検した。また、60及び300ppm群の全ての動物の肺、肝臓、腎臓及び肉眼病変部についても検査した。

副腎、大動脈、脳及び脳幹、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、結腸、盲腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、食道、大腿骨（骨髓を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺（主気管支を含む）、乳腺（雌のみ）、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、鼻甲骨、卵巣、卵管、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎腺）、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚（腹部）、脾臓、胸骨（骨髓を含む）、胃、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（上皮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

小体を含む)、気管、膀胱、子宮(子宮頸部及び膈を含む)、
 ジンバル腺、眼、視神経、ハーダー腺及び肉眼的病変部

主要な非腫瘍性病変を表 I に、腫瘍性病変の発生を表 II に、
 各群の腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性及び悪性腫瘍数を表
 III に示す。

非腫瘍性病変…中間屠殺、最終屠殺及び死亡・切迫殺動物において雌雄の300
 及び600ppm群で肝細胞肥大が見られ、検体投与に起因する変
 化と考えられた。

その他にも、種々の病変が観察されたが、いずれも試験実施
 機関において同週齢の本系統のラットにしばしば認められる
 変化であり、検体投与に関連する変化はないと考えられた。

腫瘍性病変…対照群に比して、検体投与群で発生頻度の増加が見られた主な
 腫瘍性病変を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 子宮内膜間質ポリープ | | | | | | | | |
| 全対象動物 # | | | | | | | | |
| リンパ球性白血病 | | | | | | | | |
| 全対象動物 | | | | | | | | |
| 組織球性肉腫 | | | | | | | | |
| 全対象動物 | | | | | | | | |

: 全対象動物 = 中間屠殺対象動物 (n=10) + 最終屠殺対象動物 (n=55)

* : P<0.05 (Fisher直接確率法)

+ : P<0.05 (Life Table Analysis)

子宮内膜間質ポリープ

雌の600ppm群の発生頻度 (5/65、7.7%) は、対照群 (0/65)
 に比べ統計学的 (Fisherの直接確率法) に有意に高かった。

しかし、生存率で補正した場合 (Life Table Analysis) には
 統計学的有意差は見られず、その発生頻度は試験実施機関の
 背景データ (平均35/727、4.8%; 範囲1.7 - 13.3%) の範囲
 内であったことから検体投与との関連性はないものと考えら
 れた。

リンパ球性白血病

雄の600ppm群の発生頻度 (5/65、7.7%) は、対照群 (1/65)
 に比べ高かった。しかし、その発生頻度は試験実施機関の背
 景データ (平均10/670、1.5%; 範囲0.0 - 7.1%) の上限の
 頻度とほぼ同等であり、Fisher直接確率法及び生存率で補正
 する方法による統計学的解析では、有意差は見られなかった
 ことから、検体投与との関連性はないものと考えられた。

組織球性肉腫

雄の600ppm群の発生頻度(4/65、6.2%)は、対照群(0/65)に比べ統計学的(Life Table Analysis)に有意に高かった。しかし、その発生頻度は試験実施機関の背景データ(平均9/670、1.3%; 範囲0.0 - 5.6%)をわずかに上回る程度であり、ラットの生産者であるCharles River社の背景データ(範囲1.4 - 7.1%)とほぼ同等であった。また、雌においては、組織球性肉腫の発生頻度の増加は見られなかった。これらのことより、雄の同群における組織球性肉腫の発生頻度の増加には、検体投与との関連性はないものと考えられた。

その他にも、種々の腫瘍性病変が観察されたが、いずれも試験実施機関において同週齢の本系統のラットにしばしば認められる変化であり、検体投与に関連する変化はないと考えられた。検体投与に関連した腫瘍発生頻度の増加あるいは腫瘍発生の早期化は見られず、また腫瘍保有動物数、腫瘍総数及び良性・悪性腫瘍数に変化は見られなかった。

以上の結果から、本剤のラットの104週間飼料混入投与による慢性毒性・発癌性併合試験において、雌雄の300及び600ppm群に検体投与の影響と考えられる体重増加抑制、貧血傾向、グロブリン及び総コレステロール値の高値、肝臓重量の高値及び肝細胞肥大が見られた。したがって、最大無作用量は、雌雄とも60ppm(雄2.9mg/kg/日、雌3.6mg/kg/日)と判断された。また、発癌性は認められなかった。

最終屠殺対象動物に基づく腫瘍性病変の申請者による統計解析

投与後104週最終屠殺対象動物(55匹/性/群)に基づく「子宮内膜間質ポリープ、リンパ球性白血病、組織球性肉腫」の発生頻度に関して、申請者が統計解析を実施した。その結果を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 子宮内膜間質ポリープ 最終屠殺対象動物 | | | | | | | | |
| リンパ球性白血病 最終屠殺対象動物 | | | | | | | | |
| 組織球性肉腫 最終屠殺対象動物 | | | | | | | | |

*: P<0.05 (Fisher直接確率法、申請者実施)

その結果、発生頻度について対照群に比べて有意差が見られたのは、雌の600ppm群の子宮内膜間質ポリープのみであり、リンパ球性白血病及び組織球性肉腫についてはいずれの投与群においても有意差は見られなかった。この結果は、前述の全対象動物(65匹/性/群)で比較した場合のFisher直接確率法による統計解析結果と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度

| | 臓器 | 変化 | 性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|---------------------------------|--------------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 中間屠殺対象動物 | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 好酸性変異細胞巢 | | | | | | | | | |
| | | うっ血 | | | | | | | | | |
| | | 慢性炎症 | | | | | | | | | |
| | | 胆管増生 | | | | | | | | | |
| | | 胆管線維化 | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞肥大 | びまん性 小葉中心帯から中間帯 | | | | | | | | |
| | 腎臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 慢性進行性腎症 | | | | | | | | | |
| | | 移行上皮過形成 | | | | | | | | | |
| | | 微小結石 | | | | | | | | | |
| | 脾臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 限局性腺房萎縮 | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 気管支/血管周囲のリンパ球浸潤 肺胞における泡沫細胞浸潤 | | | | | | | | | |
| | 下顎腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | リンパ/網内系組織過形成 | | | | | | | | | |
| | 前立腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 慢性進行性炎 | | | | | | | | | |
| | 子宮 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| 嚢胞状内膜過形成 | | | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物・死期動物・死亡動物 | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 好塩基性変異細胞巢 | | | | | | | | | |
| | | 好酸性変異細胞巢 | | | | | | | | | |
| | | 胆管増生 | | | | | | | | | |
| | | 胆管線維化 | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞肥大 | びまん性 小葉中心帯から中間帯 | | | | | | | | |

a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001 (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

申請者注 1) 原報では、一部の病変についてのみ統計学的評価を行っている。
表I~IIIでは、最終屠殺対象動物について、申請者がFisherの直接確率法を用い、全ての病変について実施した統計学的解析結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|----------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 最終屠殺対象動物・ 瀕死期殺・ 死亡動物 | 腎臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 慢性進行性腎症 | | | | | | | | | | | |
| | | 移行上皮過形成 | | | | | | | | | | | |
| | | 微小結石 | | | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 気管支/血管 周囲のリンパ球浸潤 | | | | | | | | | | | |
| | | 肺胞における泡沫細胞浸潤 | | | | | | | | | | | |
| | 精巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 間細胞過形成 | | | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物 104週計画屠殺動物 | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 好塩基性変異細胞巣 | | | | | | | | | | | |
| | | 好酸性変異細胞巣 | | | | | | | | | | | |
| | | 胆管増生 | | | | | | | | | | | |
| | | 胆管線維化 | | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞 肥大 | びまん性 小葉中心帯から中間帯 | | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 慢性進行性腎症 | | | | | | | | | | | |
| | | 移行上皮過形成 | | | | | | | | | | | |
| | | 微小結石 | | | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 気管支/血管 周囲のリンパ球浸潤 | | | | | | | | | | | |
| | | 肺胞における泡沫細胞浸潤 | | | | | | | | | | | |
| | 精巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 間細胞過形成 | | | | | | | | | | | |
| | 最終屠殺対象動物 全動物 | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | | 好塩基性変異細胞巣 | | | | | | | | | | |
| 好酸性変異細胞巣 | | | | | | | | | | | | | |
| 胆管増生 | | | | | | | | | | | | | |
| 胆管線維化 | | | | | | | | | | | | | |
| 肝細胞 肥大 | | | びまん性 小葉中心帯から中間帯 | | | | | | | | | | |

a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001 (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|----------|-----------------|---------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 腎臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | | 慢性進行性腎症 | | | | | | | | | |
| | | 移行上皮過形成 | | | | | | | | | |
| | | 微小結石 | | | | | | | | | |
| | 脾臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | | 髓外造血亢進 | | | | | | | | | |
| | 胃 | | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | | びらん | | | | | | | | | |
| | 膵臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | | 限局性腺房萎縮 | | | | | | | | | |
| | 肺 | | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | | 気管支/血管周囲のリンパ球浸潤 | | | | | | | | | |
| | | 肺胞における泡沫細胞浸潤 | | | | | | | | | |
| | | 肺胞における色素貪食細胞浸潤 | | | | | | | | | |
| | 下顎腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | | リンパ/網内系組織過形成 | | | | | | | | | |
| 胸骨 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 骨髓過形成 | | | | | | | | | | |
| 大腿骨 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 骨髓過形成 | | | | | | | | | | |
| 精巣 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 間細胞過形成 | | | | | | | | | | |
| 前立腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 慢性進行性炎 | | | | | | | | | | |
| 子宮 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 嚢胞状内膜過形成 | | | | | | | | | | |

a- P<0.05; b-P<0.01; c-P<0.001 (Fisher直接確率法).

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II : 腫瘍性病変発生頻度

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|------------------------------------|--------------|------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 中間層殺対象動物 | 下垂体 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | 副腎髄質 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 褐色細胞腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | 甲状腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | C細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | 精巣上体 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| 神経鞘腫 (M) | | | | | | | | | | | | | |
| 乳腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 線維腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | 癌 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 免疫系 ²⁾ | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | リンパ球性白血病 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 最終層殺対象動物 ・ 瀕死期殺 ・ 死亡動物 | 肺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腎細胞癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 脳 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 星状膠細胞腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 下垂体 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 副腎皮質 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| 副腎髄質 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 褐色細胞腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | 褐色細胞癌 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 濾胞細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | C細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | C細胞癌 (M) | | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

a- P<0.05(Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

申請者注 2) 原報では、リンパ球性白血病、顆粒球性白血病および組織球肉腫を原発部位別に分類しているが、表 II では「免疫系」として一括した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度（続き）

| 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|---|-------------|-----------------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 最終屠殺対象動物 類 死 期 殺 ・ 死 亡 動 物 | 心臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 心内膜神経鞘腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 脾臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 血管肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 胃 腺胃部 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 十二指腸 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 膵臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 島細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 島細胞癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 腸間膜 リンパ節 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 神経節細胞腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 精巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 間細胞腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 中皮腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 精巣上体 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 中皮腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 卵巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M) | | | | | | | | | | |
| 血管肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 子宮 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 平滑筋肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| 子宮 頸部 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 線維腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| 膣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 間質ポリープ (B) | | | | | | | | | | | |
| 胸腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 扁平上皮癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| 乳腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 線維腺腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | 癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| 鼻腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 神経鞘腫 (M) | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher直接確率法を行ったが, 有意差なし (P≥0.05).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II : 腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------------|--------------|-------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 最終層殺対象動物 瀕死期殺・死亡動物 | ジソナル腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 皮膚 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 基底細胞癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 角化棘細胞腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 皮下織 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 血管肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 粘液肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 脂肪腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 線維腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 組織球肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 腹腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 神経線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 血管腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 頭部 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 胸腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 免疫系 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 顆粒球性白血病 (M) | | | | | | | | | | | |
| | リンパ球性白血病 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 組織球肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| 最終層殺対象動物 104週計画殺動物 | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腎細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 移行上皮癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 下垂体 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| 癌 (M) | | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

a- P<0.05; b- P<0.01 (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度（続き）

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------------|----------------|------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 最終屠殺対象動物 104週計画殺動物 | 副腎皮質 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | | 癌(M) | | | | | | | | | | | |
| | 副腎髓質 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 褐色細胞腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | | 褐色細胞癌(M) | | | | | | | | | | | |
| | 甲状腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 濾胞上皮腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | | 濾胞上皮癌(M) | | | | | | | | | | | |
| | | C細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | 心臓 | C細胞癌(M) | | | | | | | | | | | |
| | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 膵臓 | 心内膜神経鞘腫(M) | | | | | | | | | | | |
| | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 島細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | 盲腸 | 島細胞癌(M) | | | | | | | | | | | |
| | | 腺房細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 腸間膜リンパ節 | 線維腫(B) | | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| 精巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 間細胞腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| 卵巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫(M) | | | | | | | | | | | | |
| | セルトリ細胞腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| 子宮 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 子宮内膜間質ポリープ(B) | | | | | | | | | | | | |
| | 癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| 子宮頸部 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 線維腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| 骨格筋 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 線維肉腫(M) | | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- P<0.05; b- P<0.01(Fisher直接確率法)。

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度（続き）

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | | |
|-----------------------|-------------|--------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|--|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | | |
| 最終屠殺対象動物 104週計画殺動物 | 乳腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 線維腺腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| | 皮膚 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 角化棘細胞腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 基底細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫(M) | | | | | | | | | | | | |
| | 皮下織 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫(M) | | | | | | | | | | | | |
| | | 脂肪腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 線維腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 悪性線維性組織球腫(M) | | | | | | | | | | | | |
| | 悪性褐色脂肪腫(M) | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | 頭部 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 骨肉腫(M) | | | | | | | | | | | | |
| | 頭蓋腔 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 骨腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| 免疫系 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | リンパ球性白血病(M) | | | | | | | | | | | | | |
| | 組織球性肉腫(M) | | | | | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 肺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| | | 癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 腎細胞癌(M) | | | | | | | | | | | | |
| | | 腎細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | | |
| | 移行上皮癌(M) | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| 脳 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 星状膠細胞腫(M) | | | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher直接確率法を行ったが, 有意差なし (P≥0.05).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ：腫瘍性病変発生頻度（続き）

| 臓器 | 変化 | 性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------|-----------|---------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 下垂体 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺腫(B) | | | | | | | | | |
| | | 癌(M) | | | | | | | | | |
| | 副腎皮質 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺腫(B) | | | | | | | | | |
| | | 癌(M) | | | | | | | | | |
| | 副腎髄質 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 褐色細胞腫(B) | | | | | | | | | |
| | | 褐色細胞癌(M) | | | | | | | | | |
| | 甲状腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 濾胞上皮腺腫(B) | | | | | | | | | |
| | | 濾胞上皮癌(M) | | | | | | | | | |
| | | C細胞腺腫(B) | | | | | | | | | |
| | | C細胞癌(M) | | | | | | | | | |
| | 心臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 心内膜神経鞘腫(M) | | | | | | | | | |
| | 脾臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 血管肉腫(M) | | | | | | | | | |
| | 胃腺胃部 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 癌(M) | | | | | | | | | |
| | 十二指腸 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫(M) | | | | | | | | | |
| | 膵臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 島細胞腺腫(B) | | | | | | | | | |
| 島細胞癌(M) | | | | | | | | | | | |
| 腺房細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| 盲腸 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 線維腫(B) | | | | | | | | | | |
| | 腺腫(B) | | | | | | | | | | |
| 腸間膜リンパ節 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 神経節細胞腫(B) | | | | | | | | | | |
| | 血管肉腫(M) | | | | | | | | | | |
| 精巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 間細胞腫(B) | | | | | | | | | | |
| | 中皮腫(M) | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- P<0.05(Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度（続き）

| 臓器 | 変化 | 性 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------|-------------|-----------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | 用量 (ppm) | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 最終層殺対象動物 全動物 | 精巢上体 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 中皮腫 (M) | | | | | | | | | |
| | 卵巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 悪性顆粒膜/英膜細胞腫 (M) | | | | | | | | | |
| | | セルトリ細胞腫 (B) | | | | | | | | | |
| | 子宮 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | | | | | | | | | |
| | | 子宮内膜間質ポリープ (B) | | | | | | | | | |
| | 子宮頸部 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 線維腫 (B) | | | | | | | | | |
| | 膣 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 間質ポリープ (B) | | | | | | | | | |
| | 胸腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | | | | | | | | | |
| | 骨格筋 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | |
| | 乳腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 線維腺腫 (B) | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | |
| | 鼻腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| 悪性神経鞘腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| ジンバル腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 基底細胞癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 角化棘細胞腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 基底細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 扁平上皮乳頭腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 扁平上皮癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- P<0.05 (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|----------|--------------|---------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 | |
| 最終屠殺対象動物 | 皮下織 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 血管肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | | 粘液肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | | 脂肪腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | | 線維腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | | 悪性線維性組織球腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | 悪性褐色脂肪腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | 腹腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 神経線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | | 血管腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | 頭部 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| | | 骨肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| 全動物 | 胸腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| 頭蓋腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 骨腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| 免疫系 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | 顆粒球性白血病 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | リンパ球性白血病 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- $P < 0.05$ (Fisher直接確率法).

表Ⅲ： 腫瘍総数及び腫瘍保有動物数

| | | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|--------|------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 用量 (ppm) | | 0 | 60 | 300 | 600 | 0 | 60 | 300 | 600 |
| 最終屠殺対象動物 | 検査動物数 | | | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 |
| | ① 良性腫瘍 | 腫瘍総数 | | | | | | | | | |
| | | 腫瘍保有動物数 | | | | | | | | | |
| | ② 悪性腫瘍 | 腫瘍総数 | | | | | | | | | |
| | | 腫瘍保有動物数 | | | | | | | | | |
| | 全動物 | ③ 総原発腫瘍 (①+②) | 腫瘍総数 | | | | | | | | |
| 腫瘍保有動物数 | | | | | | | | | | | |

Fisher直接確率法を行ったが、有意差なし ($P \geq 0.05$).

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスにおける混餌法による発癌性試験

(資料T-25)

検体の純度 :
 試験動物 : CD-1系マウス
 投与開始時約6週齢(体重 雄 20.6~27.0g、雌 17.2~21.9g)
 試験期間及び群構成 :

| | 1群当り動物数 | | 投与開始及び終了日 |
|---------------------|---------|----|-----------|
| | 雄 | 雌 | |
| 投与後52週時 中間屠殺対象動物 | 10 | 10 | |
| 投与後80週時 最終屠殺対象動物 | 55 | 55 | |

試験方法 : 検体を 0、20、120及び240ppmの濃度で飼料に混入し、最終的に18ヶ月間(1.5年間)にわたって連続的に摂取させた。
 検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び生存率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

最終屠殺対象動物の時期別の累積死亡動物数と80週時の生存率を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 検査動物数 | | | | | | | | |
| 累積死亡数 | | | | | | | | |
| 52週時 | | | | | | | | |
| 80週時 | | | | | | | | |
| 生存率 (%) | | | | | | | | |

雌の240ppm群の最終生存率が対照群に比べ統計学的(SAS Chronic Procedure)に有意に低かった。しかし、同群に特異的な毒学的影響は見られなかったことから、検体投与とは無関係の偶発的なものと考えられた。その他の検体投与群の生存率は対照群と同等であった。また、雌雄の検体投与群の一般状態の変化は、同様の試験条件におけるCD-1マウスで一般的に見られるも

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

のであり、投与に関連した影響は見られなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を投与開始後14週時までは週1回、14週時以降は2週間に1回、26週以降は4週間に1回測定した。また、投与開始後52週時にも全動物の体重を測定した。各群の投与開始時から80週時までの経時的な体重推移を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 検査動物数 | | | | | | | | |
| 体重 (g) | | | | | | | | |
| 投与開始時 | | | | | | | | |
| 14週時 | | | | | | | | |
| 26週時 | | | | | | | | |
| 52週時 | | | | | | | | |
| 80週時 | | | | | | | | |
| 体重増加量 : | | | | | | | | |
| 0-80週 (g) | | | | | | | | |
| 対照群比 (%) | | | | | | | | |

a: P<0.05、b: P<0.01、c: P<0.001 (Dunnett検定)。

雌の120ppm及び雌雄の240ppm群の体重増加が、対照群に比べてわずかに抑制され、検体投与に起因する変化と考えられた。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の7日間における摂餌量を投与開始後14週時までは週1回、14週時以降は2週間に1回、26週以降は4週間に1回測定した。また、投与開始後52週時にも全動物の摂餌量を測定した。投与開始後14週時までについては食餌効率 (体重増加量/摂餌量×100)も算出した。各群の投与開始時から80週時までの代表的な摂餌量を次表 (次頁) に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(摂餌量)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 検査動物数 | | | | | | | | |
| 摂餌量 (g/animal) | | | | | | | | |
| 0-1週 | | | | | | | | |
| 13-14週 | | | | | | | | |
| 25-26週 | | | | | | | | |
| 51-52週 | | | | | | | | |
| 79-80週 | | | | | | | | |

a: P<0.05、b: P<0.01、c: P<0.001 (Dunnett検定).

雌雄の120及び240ppm群の摂餌量が対照群に比べ減少した。この変化は、雄では投与開始後14週、雌では同33週以降に顕著に見られた。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。食餌効率には群間にばらつきが見られたが、検体投与の影響を示唆する一貫した傾向はなかった。

検体摂取量；検体投与濃度、摂餌量及び体重から、各検体投与群の全試験期間における1日あたりの平均検体摂取量を算出し、次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|----------------------|-----|------|------|-----|------|------|
| | 20 | 120 | 240 | 20 | 120 | 240 |
| 平均検体摂取量 (mg/kg/日) | 2.8 | 16.6 | 34.5 | 3.7 | 21.9 | 44.5 |

血液学的検査；中間屠殺時及び投与開始後80週以降の最終屠殺時に、それぞれ各群の雌雄10匹の腹部大動脈から採血し、以下の項目について血液検査を実施した。また、すべての切迫屠殺動物、中間及び最終屠殺動物から白血球百分比用の血液塗沫標本を作製した。白血球百分比は、すべての切迫屠殺及び中間屠殺動物、最終屠殺動物の雌雄各群10匹及び対照群と高用量群の全動物について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、白血球百分比、血小板数及び平均血小板容積(MPV)、平均赤血球容積(MCV、計算値)、平均赤血球血色素量(MCH、計算値)、平均赤血球血色素濃度(MCHC、計算値)及び赤血球分布幅(RDW、計算値)、赤血球の形態

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表(次頁)に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(血液学的検査の結果表)

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-------------|----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 20 | 120 | 240 | 20 | 120 | 240 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | |
| MCHC 53週 | | | | | | |
| MPV 80週 | | | | | | |
| RDW 80週 | | | | | | |
| 白血球比 単球 80週 | | | | | | |

↑↓:P<0.05、↑↑, ↓↓:P<0.01、↑↑↑, ↓↓↓:P<0.001

(Wilcoxon又はDunnett検定)。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

中間屠殺動物において、雄の240ppm群で対照群に比べMCHC値が統計学的に有意に高値を示した。しかし、関連する項目には変動は見られず、検体投与との関連はないと考えられた。切迫屠殺及び最終屠殺動物においても、統計学的に有意な項目が見られたが、投与との関連はないと考えられた。

臓器重量 ; すべての中間屠殺動物及び最終屠殺動物の血液検査を実施した雌雄各群10匹を対象として、解剖後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓及び精巣の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比も算出した。対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|---------------------------|----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 20 | 120 | 240 | 20 | 120 | 240 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | |
| 体重 80週 | | | | | | |
| 脳 80週 対体重比 | | | | | | |
| 肝臓 52/3週 対体重比 80週 対体重比 | | | | | | |
| 心臓 80週 対体重比 | | | | | | |
| 腎臓 80週 重量 80週 対脳重比 | | | | | | |
| 肺 80週 対体重比 | | | | | | |
| 副腎 80週 対体重比 | | | | | | |

↑↓:P<0.05、↑↑, ↓↓:P<0.01、↑↑↑, ↓↓↓:P<0.001

(Wilcoxon検定又はDunnett検定)。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

最終屠殺動物の雄で上記の臓器に見られた臓器重量の変動は、同群の低体重に起因する変化であり、検体投与とは関連はないと考えられた。その他の変動には用量相関性が見られず、偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 全ての動物を対象として、屠殺解剖時に肉眼的病理検査を実施した。

種々の病変が観察されたが、いずれも偶発的であり検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査 ; 全ての対照群及び240ppm群の動物、全ての死亡・切迫殺動物を対象に以下の全臓器について病理標本を作製し、鏡検した。また、20及び120ppm群の全ての動物の腎臓、肝臓、肺、脳、脊髄、視神経及び肉眼病変部についても検査した。

副腎、大動脈(胸部)、骨及び骨髄(胸骨)、脳、脊髄、眼、視神経、ハーダー腺、涙腺、心臓、鼻腔、肺及び主気管支、気管、肝臓(胆嚢)、脾臓、膵臓、腎臓、膀胱、食道、胃(前胃部、腺胃部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、下垂体、精巢、精巢上部、精のう、前立腺、卵巣、卵管、子宮、陰、乳腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、リンパ節(下顎・腸間膜)、大腿骨(骨髄を含む)、胸骨、坐骨神経、骨格筋、皮膚及び肉眼的病変部

主要な非腫瘍性病変を表Iに、腫瘍性病変の発生を表IIに、各群の腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性及び悪性腫瘍数を表IIIに示す。

非腫瘍性病変…検体投与に起因すると考えられた変化が、雌雄の120及び240ppm群の中樞神経系、雄の240ppm群の皮膚に見られた。

中樞神経系の変化は、脳(脳梁、壁板、海馬及び小脳)の白質の空胞形成であり、中間及び最終屠殺対象動物の雌雄120及び240ppm群に見られた。最終屠殺動物の240ppm群では視神経及び脊髄白質にも同様な変化が散見された。

皮膚の変化は、皮膚炎であり最終屠殺対象動物の雄の240ppm群の耳介で高頻度に見られた。

これらの他に中間あるいは最終屠殺対象動物に見られた変化は、本系統の同週齢のマウスでは一般に見られる変化であり、かつ用量相関性も見られないことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

腫瘍性病変…中間及び最終屠殺対象動物において、各検体投与群に腫瘍性病変が散見されたが、いずれの病変も本系統の同週齢のマウスでは一般に見られる変化であり、かつ用量相関性も見られないことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。検体投与に関連した腫瘍発生頻度の増加あるいは腫瘍発生の早期化は見られず、又腫瘍保有動物数、腫瘍総数及び良性・悪性腫瘍数に変化は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスの80週間飼料混入投与による発癌性試験において、雌雄の240ppm群及び雌の120ppm群で体重増加抑制が、雌雄の120及び240ppm群で中枢神経系組織の空胞形成が、雄の240ppm群で耳介に局限した皮膚炎が見られた。したがって、最大無作用量は雌雄とも20ppm群（雄 2.8mg/kg/日、雌 3.7mg/kg/日）と判断された。また、発癌性は認められなかった。

なお、本剤の反復経口投与により発現する神経病変に関して総括的な申請者考察を141頁に記載する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度

| | 臓器 | 変化 | 性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | | | | |
|----------------------|-------------|----------------|---------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|--|--|
| | | | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 | | | |
| 中間 屠殺 対象 動物 | 脳 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| | 視神経 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| | 脊髄 (頸部) | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| | 脊髄 (胸部) | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| | 脊髄 (腰部) | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞空胞化 臍状壊死 | | | | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 腎症 嚢胞 | | | | | | | | | | | | |
| 脾臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 髄外造血亢進 | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 組織球症 | | | | | | | | | | | | | |
| 骨髄 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 骨髄細胞の増加 | | | | | | | | | | | | | |
| 副腎 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 皮膜下紡錘形細胞の増生 | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 (耳介) | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 皮膚炎 | | | | | | | | | | | | | |
| 最終 屠殺 対象 動物 | 脳 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| | 視神経 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| 空胞化 | | | | | | | | | | | | | | |
| 脊髄 (頸部) | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 空胞化 | | | | | | | | | | | | | |

a- $P < 0.05$; b- $P < 0.01$; c- $P < 0.001$ (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

申請者注 1) 原報では、一部の病変についてのみ統計学的評価を行っている。表 I ~ III では、最終屠殺対象動物について、申請者がFisherの直接確率法を用い、全ての病変について実施した統計学的解析結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------------|---------|-------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 | |
| 最終屠殺対象動物 瀕死期殺・死亡動物 | 脊髄 (胸部) | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | |
| | 脊髄 (腰部) | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞空胞化 | | | | | | | | | | | |
| | | 増殖細胞巣 | | | | | | | | | | | |
| | | 巣状壊死 | | | | | | | | | | | |
| | | 小葉中心性肝細胞肥大 | | | | | | | | | | | |
| | | 限局性炎症 | | | | | | | | | | | |
| | | び慢性肝細胞肥大 | | | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腎症 | | | | | | | | | | | |
| | | 嚢胞 | | | | | | | | | | | |
| | 肺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 組織球症 | | | | | | | | | | | |
| | | 単核性細胞浸潤 | | | | | | | | | | | |
| | 副腎 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 皮膜下紡錘形細胞の増生 | | | | | | | | | | | |
| | | リポフスチンの沈着 | | | | | | | | | | | |
| アミロイド症 | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 (耳介) | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 皮膚炎 | | | | | | | | | | | | |
| 骨髄 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 骨髄細胞の増加 | | | | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物 80週計画屠殺動物 | 脳 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | |
| | 視神経 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | | | |
| | 脊髄 (頸部) | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| 空胞化 | | | | | | | | | | | | | |
| 脊髄 (胸部) | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |
| 脊髄 (腰部) | | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 空胞化 | | | | | | | | | | | | |

a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001 (Fisher直接確率法)

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------------------|------------|-------------------|---------------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 最終屠殺80 対週 象計 動物層 殺 動物 | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞空胞化 | | | | | | | | | |
| | | 増殖細胞巣 | | | | | | | | | |
| | | 巣状壊死 | | | | | | | | | |
| | | 小葉中心性肝細胞肥大 | | | | | | | | | |
| | | 限局性炎症 び慢性肝細胞肥大 | | | | | | | | | |
| | 腎臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腎症 | | | | | | | | | |
| | | 嚢胞 | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 組織球症 単核性細胞浸潤 | | | | | | | | | |
| | 副腎 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 皮膜下紡錘形細胞の増生 | | | | | | | | | |
| | | リポフスチンの沈着 | | | | | | | | | |
| | | アミロイド症 | | | | | | | | | |
| | 皮膚 (耳介) | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 皮膚炎 | | | | | | | | | |
| | 骨髄 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| 骨髄細胞の増加 | | | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 脳 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | |
| | 視神経 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | |
| | 脊髄 (頸部) | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 空胞化 | | | | | | | | | |
| 脊髄 (胸部) | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 空胞化 | | | | | | | | | | |
| 脊髄 (腰部) | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 空胞化 | | | | | | | | | | |
| 皮膚 (耳介) | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 皮膚炎 | | | | | | | | | | |

a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001 (Fisher直接確率法)

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----|-------------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | 用量 (ppm) | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 肝臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 肝細胞空胞化 | | | | | | | | | | |
| | 増殖細胞巣 | | | | | | | | | | |
| | 巣状壊死 | | | | | | | | | | |
| | 小葉中心性肝細胞肥大 | | | | | | | | | | |
| | 限局性炎症 び慢性肝細胞肥大 | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 腎症 | | | | | | | | | | |
| | 嚢胞 | | | | | | | | | | |
| 心臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 心筋の変性/線維化 | | | | | | | | | | |
| 肺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 組織球症 | | | | | | | | | | |
| | 単核性細胞浸潤 | | | | | | | | | | |
| 脾臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 髄外造血亢進 | | | | | | | | | | |
| 副腎 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 皮膜下紡錘形細胞の増生 | | | | | | | | | | |
| | リポフスチンの沈着 | | | | | | | | | | |
| | アミロイド症 | | | | | | | | | | |
| 胃 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | びらん | | | | | | | | | | |
| | 腺胃部粘膜の過形成 | | | | | | | | | | |
| | 胃炎 | | | | | | | | | | |
| 回腸 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | アミロイド症 | | | | | | | | | | |
| 精巣 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 精上皮細胞萎縮 | | | | | | | | | | |
| 卵巣 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 嚢胞 | | | | | | | | | | |
| 子宮 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 嚢胞状内膜過形成 | | | | | | | | | | |
| | 子宮炎 | | | | | | | | | | |

a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001 (Fisher直接確率法).

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------|----|----------|----------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | 用量 (ppm) | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 胸腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | リンパ組織の萎縮 | | | | | | | | | |
| | | リンパ組織の増生 | | | | | | | | | |
| | 骨髄 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 骨髄細胞の増加 | | | | | | | | | |
| | 眼 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| レンズの変性 | | | | | | | | | | | |

a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001(Fisher直接確率法).

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II： 腫瘍性病変発生頻度

| | 臓器 | 変化 | 性 | | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|------------|---------------|----------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|--|--|
| | | | 用量 (ppm) | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 | | | |
| 中間層殺対象動物 | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | リンパ節 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 最終層殺対象動物 | 脳 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 悪性脳室上衣細胞腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | 腹腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 骨肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | 精巣上体 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | ハダ腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 血管腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | リンパ節 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | 乳腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| | | 腺癌 (M) | | | | | | | | | | | | |
| | 卵巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | |
| 肉腫 [分類不能] (M) | | | | | | | | | | | | | | |
| 下垂体 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 前葉腺腫 (B) | | | | | | | | | | | | | |
| 前立腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 腺癌 (M) | | | | | | | | | | | | | |
| 脾臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | | | |
| | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher直接確率法を行ったが, 有意差なし (P \geq 0.05).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ：腫瘍性病変発生頻度（続き）

| | 臓器 | 変化 | 性 | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-------|------------------|----------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | 用量 (ppm) | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 最終屠殺期対象動物 | 皮下織 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | | | | | | | | | |
| | 子宮 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 良性子宮内膜間質ポリープ (B) | | | | | | | | | |
| | | 子宮内膜間質肉腫 (M) | | | | | | | | | |
| | 骨髄 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 骨髄性白血病 (M) | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物 | 副腎 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 皮質細胞癌 (M) | | | | | | | | | |
| | 脳 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 悪性脳室上衣細胞腫 (M) | | | | | | | | | |
| | 精巣上体 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | |
| | ハダ腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | |
| | | 血管腫 (B) | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞癌 (M) | | | | | | | | | |
| | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | |
| | | リンパ節 | 検査動物数 | | | | | | | | |
| | 乳腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺癌 (M) | | | | | | | | | |
| | 卵巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | 脾臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| 血管肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| 胃 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腺癌 (M) | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- P<0.05; b- P<0.01; c- P<0.001 (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度（続き）

| 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------------|--------------|------------------|-------|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|--|
| | | 用量 (ppm) | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 | |
| 最終屠殺対象動物 80週計画屠殺動物 | 精巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 間細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 子宮 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 平滑筋腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 良性子宮内膜間質ポリープ (B) | | | | | | | | | | |
| | | 子宮内膜間質肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| 腺癌 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 副腎 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 皮質細胞癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 脳 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 悪性脳室上衣細胞腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | | 悪性髄膜腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 腹腔 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 骨肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | 精巣上体 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | |
| | ハダ腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 血管腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 肝細胞癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | 血管肉腫 (M) | | | | | | | | | | | |
| | | 肺 | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | |
| | | 癌 (M) | | | | | | | | | | |
| | リンパ節 | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| 悪性リンパ腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 組織球性肉腫 (M) | | | | | | | | | | | | |
| 乳腺 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 腺癌 (M) | | | | | | | | | | | |
| 卵巣 | 検査動物数 | | | | | | | | | | | |
| | 腺腫 (B) | | | | | | | | | | | |
| | 肉腫〔分類不能〕 (M) | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- P<0.05 (Fisher直接確率法).

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表Ⅱ： 腫瘍性病変発生頻度 (続き)

| | 臓器 | 変化 | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|-----------------|----------|--|---|----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| | | | 用量 (ppm) | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 最終屠殺対象動物 | 下垂体 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 前葉腺腫(B) | | | | | | | | | | |
| | 前立腺 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺癌(M) | | | | | | | | | | |
| | 脾臓 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 血管肉腫(M) | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫(M) | | | | | | | | | | |
| | 胃 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 腺癌(M) | | | | | | | | | | |
| | 皮下織 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| 線維肉腫(M) | | | | | | | | | | | | |
| 精巣 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 間細胞腺腫(B) | | | | | | | | | | | |
| 全動物 | 子宮 | | 検査動物数 | | | | | | | | | |
| | | 平滑筋腫(B) | | | | | | | | | | |
| | | 良性子宮内膜間質ポリープ(B) | | | | | | | | | | |
| | | 子宮内膜間質肉腫(M) | | | | | | | | | | |
| | | 平滑筋肉腫(M) | | | | | | | | | | |
| | | 組織球性肉腫(M) | | | | | | | | | | |
| 骨髄 | | 検査動物数 | | | | | | | | | | |
| | 骨髄性白血病(M) | | | | | | | | | | | |

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
a- P<0.05(Fisher直接確率法).

表Ⅲ： 腫瘍総数及び腫瘍保有動物数

| | | 性 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|------------------|----------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 用量 (ppm) | | 0 | 20 | 120 | 240 | 0 | 20 | 120 | 240 |
| 最終屠殺対象動物 全動物 | 検査動物数 | | | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 | 5 5 |
| | ① 良性腫瘍 | 腫瘍総数 | | | | | | | | | |
| | | 腫瘍保有動物数 | | | | | | | | | |
| | ② 悪性腫瘍 | 腫瘍総数 | | | | | | | | | |
| | | 腫瘍保有動物数 | | | | | | | | | |
| | ③ 総原発腫瘍 (①+②) | 腫瘍総数 | | | | | | | | | |
| | | 腫瘍保有動物数 | | | | | | | | | |

Fisher直接確率法を行ったが, 有意差なし (P≥0.05).

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料T-28)

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各30匹

P世代投与開始時44日齢（体重 雄171~211g、雌132~187g）

試験期間：P世代 雌；投与開始時からF1仔離乳時まで19週間投与

雄；投与開始時から交配期間終了後3週まで16週間投与

F1世代 雌雄；離乳時からF2仔離乳時まで23週間投与

F2世代 雌雄；離乳時から4週間投与

試験方法：検体を0、60、300及び600ppmの濃度で飼料中に混入させ、自由摂取させた。尚、検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠；

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

| 性 別 | | | 雄 | | | 雌 | | |
|--------------------------|------|---------|-----|------|------|-----|------|------|
| 投 与 量 (ppm) | | | 60 | 300 | 600 | 60 | 300 | 600 |
| 平均検体 摂取量 (mg/kg/日) | P世代 | 交配前10週間 | 4.5 | 22.2 | 44.0 | 5.0 | 24.5 | 48.3 |
| | | 交配後3週間 | 3.3 | 16.3 | 31.3 | - | - | - |
| | | 妊娠期間 | - | - | - | 4.9 | 23.4 | 46.3 |
| | | 哺育期間 | - | - | - | 8.8 | 42.3 | 81.4 |
| | F1世代 | 交配前11週間 | 4.4 | 22.5 | 44.6 | 5.1 | 25.6 | 50.7 |
| | | 交配後8週間 | 2.8 | 14.3 | 29.6 | - | - | - |
| | | 妊娠期間 | - | - | - | 4.7 | 23.6 | 47.7 |
| | | 哺育期間 | - | - | - | 8.6 | 41.8 | 82.9 |

哺育期間：哺育1日~14日の検体摂取量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法及び検査項目：

一般状態及び死亡率；全投与期間を通じて、全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雌雄を1対1で同居させ、翌日膣栓又は膣垢標本中の精子の存在により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。妊娠の有無は子宮内の着床痕の有無で最終的に確認した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産及び離乳までの観察に基づき、次の指標を算出した。

発情期の回数＝交配前2週間の間に膣垢標本で発情期像が観察された回数
(連日の場合は1回と数えた)

交尾率 (%) = ♂ : (交尾♂数 ÷ 同居♂数) × 100

♀ : (交尾♀数 ÷ 同居♀数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠♀数 ÷ 交尾♀数) × 100

授胎率 (%) = (♀を妊娠させた♂数 ÷ 交尾♂数) × 100

妊娠期間(日) = 交尾成立から分娩開始までの日数

離乳腹率 (%) = (分娩21日に生存仔を有する腹数 ÷ 生存仔出産腹数) × 100

出生時生存率 (%) = (出産生存仔数 ÷ 出産仔数) × 100

4日生存率 (%) = (生後4日生存仔数 ÷ 出産生存仔数) × 100

離乳率 (%) = (生後21日生存仔数 ÷ 仔数調整後の仔数) × 100

生後形態分化；下記指標の発現日

耳介開展、上切歯萌出、眼瞼開裂、被毛発現、包皮分離(陰茎亀頭包皮分泌腺開裂)、膣開口

病理学的検査；全動物の剖検を実施した。P及びF1世代の親動物について、対照群と600ppm群の下記組織の病理組織学的検査を実施した。

♂：精巢、精巢上体、前立腺、精囊、凝固腺、下垂体、組織腫瘍、肉眼的病変部

♀：卵巣、子宮、子宮頸、膣、下垂体、組織腫瘍、肉眼的病変部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

方法及び検査項目の概要

| 世代 | 期間 (週間) | 作業手順 | 試験項目 |
|----------------|--|---|--|
| P | 生育 (10週) | 交配：♂♀ 1対1 交尾確認：膣栓又は膣垢標本中の精子で妊娠確認 (妊娠0日) | 体重及び摂餌量 (週1回) 発情回数 (交配前2週間毎日) 交尾状況の観察 【母動物】 体重：妊娠0、7、14、20日 摂餌量：妊娠0-7、7-14、14-20日の各期間 出産状況の観察：生存及び死産仔数、性別、外表観察、同腹仔体重 【母動物】 体重；哺育0、4、7、14、21日 摂餌量；哺育1、4、7、10、14日の各期間 【同腹仔】 体重；生後0、4、7、14、21、28日 生後形態分化の観察 親動物 (P♂)：剖検及び病理組織検査 親動物 (P♀)：剖検及び病理組織検査 余剰仔 (仔数調整時、継代選抜時)：剖検 |
| | 交配 (20日) | | |
| | 妊娠 (3週) | | |
| | 出産 | | |
| | 哺育 (3週) | | |
| F ₁ | 離乳 (生後21日) | 継代選抜 (生後28日)：各群♂♀30匹を選抜 (可能な限り各腹より♂♀各1匹を無作為に選抜) | (P世代に準ずる) (P世代に準ずる) |
| | 生育 (10週) 交配 (20日) 妊娠 (3週) 出産 哺育 (3週) | (P世代に準ずる) | |
| F ₂ | 離乳 (生後21日) | 生後28日に各群♂♀各30匹を選抜 | (F ₁ 世代に準ずる) |

補掛付：全てのF₁ 親動物について同じ暦日で一斉に交配前投与期間を開始した。開始時のF₁ 親動物の日齢には最大19日間の差があり、F₁ 世代のその後の期間 (交配、妊娠、哺育期間) 中の各種検査時も同様である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：

| 世 代 | | 親：P | | | | 親：F ₁ | | | |
|------------------------|-------------|---|----|-----|-----|------------------|----|-----|-----|
| 投 与 量 (ppm) | | 0(対照) | 60 | 300 | 600 | 0(対照) | 60 | 300 | 600 |
| 動物数 | ♂ | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | ♀ | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 一般状態 | | | | | | | | | |
| 死亡数 | | | | | | | | | |
| 体 重 g | 交配前 期間 | 1週 2週 3週 4週 5週 6週 7週 8週 9週 10週 | | | | | | | |
| | ♂ | | | | | | | | |
| | [増加量:0~10週] | | | | | | | | |
| | 交配前 期間 | 1週 2週 3週 4週 5週 6週 7週 8週 9週 10週 | | | | | | | |
| ♀ | | | | | | | | | |
| [増加量:0~10週] | | | | | | | | | |
| 交配中 及び 交配後 期間 | ♂ | 11週 12週 13週 14週 15週 16週 | | | | | | | |
| [増加量:11~16週] | | | | | | | | | |
| 妊娠 期間 | ♀ | 0日 7日 14日 20日 | | | | | | | |
| [増加量:0~20日] | | | | | | | | | |

空欄：検体に起因する変化なし

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

| 世 代 | | 親 : P | | | | 親 : F ₁ | | | |
|--------------|----------|-------|----|-----|-----|--------------------|----|-----|-----|
| 投 与 量 (ppm) | | 0(対照) | 60 | 300 | 600 | 0(対照) | 60 | 300 | 600 |
| 体 重 g | 哺育 期間 | ♀ | | | | | | | |
| | | 0日 | | | | | | | |
| | | 4日 | | | | | | | |
| | | 7日 | | | | | | | |
| | | 14日 | | | | | | | |
| | 21日 | | | | | | | | |
| [増加量: 0~21日] | | | | | | | | | |
| 摂 餌 量 | | | | | | | | | |
| 発情期 の回数 | | 0回 | | | | | | | |
| | | 1回 | | | | | | | |
| | | 2回 | | | | | | | |
| | | >3回 | | | | | | | |
| 交尾率 (%) | ♂ | | | | | | | | |
| | ♀ | | | | | | | | |
| 妊娠率 (%) | | | | | | | | | |
| 授胎率 (%) | | | | | | | | | |
| 妊娠期間 (日) | | | | | | | | | |
| 離乳腹率 (%) | | | | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | | | | | |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |

空欄 : 検体に起因する変化なし

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

| 世 代 | | 仔 : F ₁ | | | | 仔 : F ₂ | | | |
|--------------|-------------------|--------------------|----|-----|-----|--------------------|----|-----|-----|
| 投 与 量 (ppm) | | 0(対照) | 60 | 300 | 600 | 0(対照) | 60 | 300 | 600 |
| 腹 (母動物) 数 | | | | | | | | | |
| 一般状態 | | | | | | | | | |
| 出生仔総数 | | | | | | | | | |
| 死産仔数 | | | | | | | | | |
| 生存仔数 | 生後0日 | | | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整前) | | | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整後) | | | | | | | | |
| | 生後7日 | | | | | | | | |
| | 生後14日 | | | | | | | | |
| | 生後21日 (離乳時) | | | | | | | | |
| 出生時生存率 (%) | | | | | | | | | |
| 4日生存率 (%) | | | | | | | | | |
| 離乳率 (%) | | | | | | | | | |
| 性 比 (♂/♀) | 生後0日 | | | | | | | | |
| | 生後21日 | | | | | | | | |
| 体 重 | 生後0日 | | | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整前) | | | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整後) | | | | | | | | |
| | 生後7日 | | | | | | | | |
| | 生後14日 | | | | | | | | |
| | 生後21日 (離乳時) | | | | | | | | |
| | 生後28日 (次世代選抜前) | ♂ ♀ | | | | | | | |
| | 生後28日 (次世代選抜後) | ♂ ♀ | | | | | | | |
| 生後形態分化 | 耳介開展 (発現日) | | | | | | | | |
| | 上切歯萌出 (発現日) | | | | | | | | |
| | 眼瞼開裂 (発現日) | | | | | | | | |
| | 被毛発現 (発現日) | | | | | | | | |
| | 生後日数 | 包皮分離♂ (発現日) | | | | | | | |
| 臆開口♀ (発現日) | | | | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | | | | | |

空欄：検体に起因する変化なし

* : P<0.01, ** : P<0.001 (Dunnett 検定)

: P<0.05, ## : P<0.001 (Dunn's Rank Sum検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

親動物

一般状態、死亡、体重及び摂餌量

P及びF1世代を通して、いずれの期間においても一般状態の変化は見られなかった。P世代では、死亡動物は見られなかった。F1世代では、60ppm群の雄1匹が交配期間中に死亡したが、対照群でも雄2匹が交配前期間又は交配後期間に死亡したこと、さらに、300及び600ppm群では死亡が見られなかったことから検体投与に起因した死亡であるとは考えられなかった。

P世代の交配前期間について、300及び600ppm群の雄で有意な低体重と体重増加抑制が見られ、交配後期間についても600ppm群の雄で有意な低体重と体重増加抑制が見られた。また、F1世代については、600ppm群の雄で交配前から交配後期間に、600ppm群の雌では交配前及び妊娠期間に、有意な低体重と体重増加抑制が見られた。これらの体重増加抑制による低体重は検体投与に起因する変化と考えられた。その他に、雄又は雌で有意な低体重が見られることもあったが、当該期間における体重増加量は対照群と同等であったので、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

F1世代の交配前期間の第21週から第27週にかけて、低用量の60ppm群を含む全投与群の雌が対照群に比べ有意な低体重を示した。この交配前期間における雌の体重増加量では、600ppm群についてのみ有意な低下が見られた。F1世代の交配前期間の最初の体重測定は暦日の同一日に一斉に開始された。従って、各測定日で動物の日齢に最大19日間のバラツキがあった。F1世代の交配前期間に見られた低体重の原因が、体重測定日での各群における動物日齢のバラツキによる差であるかどうかを検討した。その結果を統計学的解析も含め次表に示す。

<開始時における生後日齢のバラツキ>

| 世 代 | | F 1 世 代 : 交 配 前 期 間 : ♀ | | | |
|------------------|-------|-------------------------|-----|-------|-------|
| 投 与 量 (ppm) | | 動 物 数 | | | |
| | | 0 (対照) | 6 0 | 3 0 0 | 6 0 0 |
| 生 後 日 齢 | 2 8 日 | | | | |
| | 3 1 | | | | |
| | 3 3 | | | | |
| | 3 4 | | | | |
| | 3 8 | | | | |
| | 3 9 | | | | |
| | 4 0 | | | | |
| | 4 1 | | | | |
| | 4 2 | | | | |
| | 4 3 | | | | |
| | 4 4 | | | | |
| 4 5 | | | | | |
| 4 6 | | | | | |
| 4 7 | | | | | |
| 中央値 範 囲 | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

< 7日間ごとに生後日齢に区切った際の雌の体重及び体重増加量 >

| 世 代 | | F 1 世代：交配前期間：♀ | | | |
|---------------------------------------|----------|----------------|-----|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 (対照) | 6 0 | 3 0 0 | 6 0 0 |
| 体 重 g | 41 ~47日 | | | | |
| | 48 ~54日 | | | | |
| | 55 ~61日 | | | | |
| | 62 ~68日 | | | | |
| | 69 ~75日 | | | | |
| | 76 ~82日 | | | | |
| | 83 ~89日 | | | | |
| | 90 ~96日 | | | | |
| | 97~103日 | | | | |
| | 104~110日 | | | | |
| | 111~117日 | | | | |
| 118~124日 | | | | | |
| 累 積 体 重 増 加 量 \$ | 48 ~54日 | | | | |
| | 55 ~61日 | | | | |
| | 62 ~68日 | | | | |
| | 69 ~75日 | | | | |
| | 76 ~82日 | | | | |
| | 83 ~89日 | | | | |
| | 90 ~96日 | | | | |
| | 97~103日 | | | | |
| | 104~110日 | | | | |
| | 111~117日 | | | | |
| | 118~124日 | | | | |

() : 標本数

\$: 生後41~47日の体重値に基づき算定

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ (Dunnett 検定)

各群での生後日齢のバラツキはほぼ同等であり、生後日齢に基づき体重を評価しても、60ppm を含め全投与群で有意な低体重が見られた。

F1 世代用動物は生後28日に無作為に選抜されたが、その際、雌において、対照群には体重の重い個体が、60ppm 群では体重の軽い個体が偶然に選抜されてしまった。このことが、60ppm 群のF1 世代の雌が交配前期間で対照群に比べ、累積体重増加量では差がないものの、有意な低体重を示した原因であると考えられた*。

摂餌量について、P 及びF1 世代を通して、いずれの期間においても検体投与に起因する変化は見られなかった。有意な低値が見られることもあったが、一過性であり偶発的な変化と考えられた。

* : 申請者は「F1 世代の60ppm群の雌での交配前期間における低体重」が検体投与に起因する変化か否か確認する為、検討試験 (資料T-29) を実施した。この変化及び繁殖試験の最大無作用量に関する申請者の見解を196頁に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

繁殖性

P及びF1世代を通して、発情期の回数、交尾率、妊娠率、授胎率、出産生仔数等
で示される繁殖機能について検体投与に起因する変化は見られなかった。また、
生殖器系器官、下垂体及び肉眼的病変部の病理組織学的検査において、検体投与
に起因する変化は見られなかった。

仔動物

生存率、体重及び性比

生後4日の生存率について、600ppm群のF2仔動物で対照群に比べて有意な低下が
見られ、検体投与に起因した変化と考えられた。その他、生存仔数、生存率、離
乳率及び性比には検体投与に起因した変化は見られなかった。F1及びF2仔動物
の300及び600ppm群の哺育期間における生後体重に有意な低値が見られ、検体投
与に起因した変化と考えられた。

生後形態分化及び肉眼的病理検査

F1仔動物の被毛発現について、対照群に比べて300及び600ppm群で有意な出現日
の遅延が見られた。F1仔動物の膣開口の出現日についても600ppm群で有意な遅延
が見られた。しかし、これらの変化はF2仔動物には見られなかったこと、遅延は
約1日と僅かであり、膣開口については用量相関性が見られなかったことから、
F1仔動物での被毛発現及び膣開口の遅延は検体投与に起因した変化とは考えら
れなかった*。その他の生後形態分化のいずれの指標についても、変化は見られな
かった。F1及びF2仔動物の剖検の結果、検体投与に起因した変化は見られな
かった。

以上の結果より、本剤を2世代にわたってラットに混餌法により投与した場合、300
ppm以上の群の親動物で体重増加抑制による低体重が見られた。また、仔動物では300
ppm以上の群で哺育期間での低体重、600ppm群で生後4日の生存率低下、離乳後の体重
増加抑制、被毛発現及び膣開口の遅延が見られた。従って、一般毒性に関する最大無
作用量は親動物及び仔動物の雌雄とも60ppm（雄 4.4 mg/kg/日、雌 5.0mg/kg/日）と
判断された。また、最高投与量の600ppmを投与しても親動物の繁殖能には影響が見
られず、繁殖能に関する最大無作用量は600ppmと判断された。

* : F1世代の仔動物の被毛発現及び膣開口の遅延に関する申請者の見解

F1世代の600ppm群に見られた仔動物の被毛発現及び膣開口の遅延は、その程度が
軽微ではあるものの、600ppm群の仔動物では体重の低値も見られていることから、
軽度の発育遅延に伴う変化であると考え。従って、申請者は被毛発現及び膣開口
の遅延が検体投与に起因する変化であると考え。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける繁殖試験に関する検討試験

(資料T-29)

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各30匹

P世代投与開始時6週齢（体重 雄 170~197g, 雌 127~158g）

試験期間：P世代；投与開始時からF1仔離乳時まで16~17週間投与

F1世代；離乳時から11週間投与（交配前期間終了時に実験を終了）

試験方法：検体を0、30及び60 ppmの濃度で飼料に混入させ、自由に摂取させた。

尚、検体を混入した飼料は4カ月に1回調製した。

投与量設定根拠；

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | 雌 | | |
|--------------------------|------|----------|------|------|------|------|
| 投 与 量 (ppm) | | 30 | 60 | 30 | 60 | |
| 平均検体 摂取量 (mg/kg/日) | P世代 | 交配前10週間 | 1.84 | 3.60 | 2.09 | 4.15 |
| | | 妊娠期間 | - | - | 1.52 | 3.19 |
| | | 哺育 0~14日 | - | - | 3.36 | 7.04 |
| | | 哺育期間全体 | - | - | 4.25 | 8.87 |
| | F1世代 | 交配前11週間 | 2.22 | 4.57 | 2.52 | 5.32 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法及び検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全投与期間を通じて、全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雌雄を1対1で同居させ、翌日膣栓又は膣垢標本中の精子の存在により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。妊娠の有無は子宮内の着床痕の有無で最終的に確認した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産及び離乳までの観察に基づき、次の指標を雌について算出した。

| | |
|------------|--------------------------------|
| 交尾所要日数 | =同居開始から交尾成立までの日数 |
| 発情期回数 | =交尾成立までに見逃した発情期の回数 |
| 交尾率 (%) | = (交尾動物数 ÷ 同居動物数) × 100 |
| 受胎率 (%) | = (妊娠動物数 ÷ 交尾動物数) × 100 |
| 妊娠期間 (日) | =交尾成立から分娩開始までの日数 |
| 出産率 (%) | = (生存仔出産♀数 ÷ 妊娠♀数) × 100 |
| 出生率 (%) | = (出産生存仔数 ÷ 着床数) × 100 |
| 出生時生存率 (%) | = (出産生存仔数 ÷ 出産仔数) × 100 |
| 4日生存率 (%) | = (生後4日生存仔数 ÷ 出産生存仔数) × 100 |
| 離乳率 (%) | = (生後21日生存仔数 ÷ 仔数調整後の仔数) × 100 |

生後形態分化；生後2～4日の耳介開展の発現率、上切歯萌出、眼瞼開裂、精巢下降、及び膣開口の発現日を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法及び検査項目の概要

| 世代 | 期間 (週間) | 作業手順 | 試験項目 |
|----|----------|---|--|
| P | 生育 (10週) | 交配 : ♂♀ 1対1 交尾 : 膣栓または膣垢標本中 確認 の精子で妊娠確認 (妊娠0日) | 体重及び摂餌量 (週1回) |
| | 交配 (2週) | | 交尾状況の観察 発情期回数 交配終了後、♂及び未交尾♀を剖検 |
| | 妊娠 (3週) | | 【母動物】 体重 : 妊娠0、7、14、20日 摂餌量 : 妊娠 0-7、7-14、14-20日 の各期間 |
| | 出産 | | 出産状況の観察 : 生存及び死産仔 数、性別、外表観察、同腹仔体重 (分娩確認日 : 哺育0日) |
| | 哺育 (3週) | | 【母動物】 体重 : 哺育0、4、7、14、21日 摂餌量 : 哺育0-4、4-7、7-14、 14-21日の各期間 【同腹仔】 体重 : 生後0、4、7、14、21日 生後形態分化の観察 剖検 : 途中死亡仔 |
| F1 | 離乳 | 継代用選抜 (生後21日) : 各群♂♀30匹を選抜 (可能な 限り、各腹より♂♀各1匹、 各腹の平均体重に近い個体 を選抜) | 【母動物】 剖検、着床痕数 |
| | 生育 (11週) | | 体重及び摂餌量 (週1回) F1 ♂♀を剖検 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：

| 世 代 | | 親：P | | | 親：F ₁ | | |
|---------------------|-----------|-------|----|----|------------------|----|----|
| 投 与 量 (ppm) | | 0(対照) | 30 | 60 | 0(対照) | 30 | 60 |
| 動物数 | ♂ | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | ♀ | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 一般状態 | | | | | | | |
| 死亡数 | | | | | | | |
| 累積 体重 増加 量 | 交配前 期間 | ♂ | 1週 | | | | |
| | | 2週 | | | | | |
| | | 3週 | | | | | |
| | | 4週 | | | | | |
| | | 5週 | | | | | |
| | | 6週 | | | | | |
| | | 7週 | | | | | |
| | | 8週 | | | | | |
| | | 9週 | | | | | |
| | | 10週 | | | | | |
| | | 11週 | | | | | |
| | | ♀ | 1週 | | | | |
| 2週 | | | | | | | |
| 3週 | | | | | | | |
| 4週 | | | | | | | |
| 5週 | | | | | | | |
| 6週 | | | | | | | |
| 7週 | | | | | | | |
| 8週 | | | | | | | |
| 9週 | | | | | | | |
| 10週 | | | | | | | |
| 11週 | | | | | | | |
| | 妊娠 期間 | ♀ | 7日 | | | | |
| 14日 | | | | | | | |
| 20日 | | | | | | | |
| | 哺育 期間 | ♀ | 4日 | | | | |
| 7日 | | | | | | | |
| 14日 | | | | | | | |
| 21日 | | | | | | | |
| 摂餌量 | | | | | | | |
| 見逃し発情期回数 | | | | | | | |
| 交尾所要日数 (日) | | | | | | | |
| 交尾率 (%) | | | | | | | |
| 受胎率 (%) | | | | | | | |
| 妊娠期間 (日) | | | | | | | |
| 着床数 | | | | | | | |
| 出生率 (%) | | | | | | | |
| 出産率 (%) | | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | | | |

空欄：検体に起因する変化なし

* : P<0.05、** : P<0.01 (Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

| 世 代 | | 仔 : F ₁ : ♂ | | | 仔 : F ₁ : ♀ | | |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------|----|----|------------------------|----|----|
| 投 与 量 (ppm) | | 0(対照) | 30 | 60 | 0(対照) | 30 | 60 |
| 腹 (母動物) 数 | | | | | | | |
| 一般状態 | | | | | | | |
| 出産仔数 (総数) | | | | | | | |
| 生 存 仔 数 | 生後0日 (出生時) (総数) | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整前) | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整後) | | | | | | |
| | 生後21日 (離乳時) | | | | | | |
| 生 存 率 % | 生後0日 | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整前) | | | | | | |
| | 生後21日 (離乳率) | | | | | | |
| 体 重 g | 生後0日 | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整前) | | | | | | |
| | 生後4日 (仔数調整後) | | | | | | |
| | 生後7日 | | | | | | |
| | 生後14日 | | | | | | |
| | 生後21日 | | | | | | |
| 体 重 増 加 量 g | 生後0~4日 (調整前) | | | | | | |
| | 生後4 (調整後) ~7日 | | | | | | |
| | 生後4 (調整後) ~14日 | | | | | | |
| | 生後4 (調整後) ~21日 | | | | | | |
| 生 後 形 態 分 化 | 耳介開展 (%) 生後2日 生後3日 生後4日 | | | | | | |
| | 上切歯萌出 (発現日) | | | | | | |
| | 眼瞼開裂 (発現日) | | | | | | |
| | 精巣下降 (発現日) | | | | | | |
| | 膣開口 (発現日) | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | | | |

空欄：検体に起因する変化なし
* : P < 0.05 (Dunnnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

P世代では、雌について60ppm群で交配前期間の後期に軽度の体重増加抑が見られた。しかし、同群の雄における交配前期間の体重には影響がなく、また、F1世代は雌雄ともに変化が見られず、一貫性に欠けていた。更に、同じSD系ラットの繁殖試験（資料T-28）、ラットの慢性毒性・発がん性試験（資料T-24）及びラットの慢性神経毒性試験（資料T-26）では、60ppmで体重への影響を含めなんらの影響も見られなかった。従って、この繁殖検討試験の交配前期間において見られた60ppmのP世代雌の体重増加抑制は毒性学的に意味の乏しい変化であると考えられた。

60ppm群で妊娠14日に有意な低体重が見られ、分娩7日の体重増加量に有意な高値が見られた。しかし、妊娠14日の低体重については同時期の体重増加量には有意差が見られないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。分娩7日の体重増加量の高値に関しては、一過性であること、低値ではなく高値であることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。雄では、いずれの期間とも検体投与の影響は見られなかった。摂餌量においては、一過性の低値が散見されたが、偶発性変化と考えられた。一般状態及び剖検所見において、検体投与に起因する変化は見られなかった。

繁殖機能の検査において、交尾、妊娠、分娩、妊娠期間、着床数、出産率、出生率及び哺育行動のいずれにも検体投与に起因する変化は見られなかった。

F1世代では、交配前期間の摂餌量で一過性の低値が散見されが、偶発性変化と考えられた。出生仔数、生存仔数、性比、生存率、外表、一般状態、体重、生後形態分化及び剖検所見のいずれにも検体投与に起因する変化は見られなかった。30ppm群の雄の上切歯萌出が有意に早く発現したが、同様の変化が60ppm群に見られなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

以上の結果より、本剤をF1世代の交配前まで混餌法にてラットに投与した場合、毒性学的に意義ある影響はいずれの投与量においても見られなかった。即ち、F1世代の交配前期間において、本剤の60ppmはF1親の生長に影響を与えないことが確認された。従って、最大無作用量は親動物及び仔動物に対して雌雄とも60ppm（雄3.60mg/kg/日、雌3.19mg/kg/日）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ラット繁殖試験の最大無作用量の設定 - F1世代の60 ppm 群の雌の交配前期間における低体重に関する申請者の見解

Pharmaco LSR社で実施されたラットの繁殖試験（資料T-28）において、F1世代の雌の交配前期間の体重について、低用量の60ppm で対照群に比べて有意な低値が見られた。この変化はF1世代用動物の群分け時に偶然「偏り」が生じたことがその原因であり、検体投与に起因しない変化と考えられた。このことは、同期間の体重増加量で有意な変化が見られなかったこと、ならびに同用量をラットに投与した他の試験（資料T-24、T-26）の結果からも裏付けられると考えるが、念のため、申請者は60ppm と30ppm で繁殖検討試験（資料T-29）を実施した。その結果、F1世代の雌には何らの影響も見られなかった。

従って、ラットにおける繁殖試験及び繁殖検討試験を通じて本剤の最大無作用量は雌雄とも60ppmと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料T-30)

検体の純度：

試験動物： SD系妊娠ラット、1群25匹（交尾動物）
妊娠0日において15週齢（体重 226～277g）

試験期間： 妊娠期間20日間

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液に懸濁し、0、25、75及び225mg/kgの投与量で妊娠6日から15日までの10日間、1日1回強制経口投与した。対照群には0.5%CMC水溶液のみを同様に投与した。尚、交配は雌雄を1対1で同居させることにより行い、膣栓もしくは膣垢中に精子が確認された日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠；

試験項目：

親動物； 一般状態及び生死を毎日観察し、体重、摂餌量及び摂水量を妊娠0、6～20日（毎日）に測定した。妊娠20日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎仔数及び子宮内位置等を検査した。

生存胎仔； 性別、体重及び外表異常を検査した。各腹の約半数の胎仔については内臓異常の有無を検査した。残りの胎仔については、骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：

| 投与量 (mg/kg/日) | | 0 (溶媒対照) | 25 | 75 | 225 | |
|---------------|----------------------|-------------|-------------|------------|-----|--|
| 交尾動物数 | | 25 | 25 | 25 | 25 | |
| 親動物 | 妊娠動物数 | | | | | |
| | 死亡数 | | | | | |
| | 一般状態 | | | | | |
| | 体重増加量(g): 妊娠6~7日 | | | | | |
| | 妊娠6~16日 | | | | | |
| | 摂餌量(g/kg/日): 妊娠6~16日 | | | | | |
| | 摂水量(g/日): 妊娠6~7日 | | | | | |
| | 肉眼的病理所見 | | | | | |
| | #着床所見 | 検査親動物数 | | | | |
| | | 黄体数 | | | | |
| 着床数 | | | | | | |
| 生存胎仔数 | | | | | | |
| 早期吸収胚数 | | | | | | |
| 後期吸収胚数 | | | | | | |
| 子宮重量 (g) | | | | | | |
| 胎仔※ | 体重 (g) # | | 雄 | | | |
| | | | 雌 | | | |
| | 性比 (雄%) | | | | | |
| | 検査胎仔数 (腹数) | | | | | |
| | 異常を有する胎仔数 (%) | | | | | |
| | 外表異常 | 奇形: | 二重体 (%) | | | |
| | | | 全身浮腫 (%) | | | |
| | | | 臍帯ヘルニア (%) | | | |
| | | | 糸状尾 (%) | | | |
| | 内臓異常 | 奇形: | 横隔膜ヘルニア (%) | | | |
| | | | 小腎 (%) | | | |
| | | | 高度な腎盂拡張 (%) | | | |
| | 骨格異常 | 奇形: | 尾椎欠損 (%) | | | |
| | | | 変異: | 胸骨骨化遅延 (%) | | |
| | | | 骨盤骨化遅延 (%) | | | |
| 平均骨化数 # : | | 胸椎 | | | | |
| | | 腰椎 | | | | |
| | | 肋骨 | | | | |

* : P<0.05, ** : P<0.01 (Dunnnett検定)

※ : 各異常 (奇形、変異) の出現胎仔数及び胎仔ベースの発生率 (%)

空欄 : 検体に起因する変化なし # : 腹平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

妊娠母動物において、いずれの群においても死亡は見られず、検体投与に起因する一般状態の変化も見られなかった。体重の増加抑制が75mg/kg群で、さらに体重減少が225mg/kg群で見られ、対照群に比べて有意差も見られた。摂餌量及び摂水量の低下が75及び225mg/kg群で見られた。これらの体重、摂餌量及び摂水量の変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。着床所見については検体投与に起因する変化は見られなかった。

胎仔の外表検査の結果、二重体、全身浮腫、臍帯ヘルニア及び糸状尾が散見されたが、いずれの奇形の発生も検体投与に起因する変化とは考えられなかった。外表、内臓もしくは骨格異常を有する胎仔の出現頻度は、各群でほぼ同程度であった。種々の内臓異常が散見されたが、いずれも検体投与に起因する変化とは考えられなかった。骨格変異として、胸骨及び骨盤の骨化遅延の発生率の低値が25及び75mg/kg群で見られ、対照群と比べて有意差が見られた。しかし、225mg/kg群で同様の変化が見られず、また見られた変化は骨化遅延の発生低下であることから、これらの変化は検体投与に起因しない変化であると考えられた。胸椎及び肋骨の骨化数の増加とそれに伴う腰椎骨化数の低下が225mg/kg群で見られたが、その変化は軽微であった。それらの胸椎骨化数の増加と腰椎骨化数の低下は、胸椎の腰椎化というよりは、骨格変異に分類される過剰肋骨の出現率がやや上昇したことに伴う二次的变化と考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体に対する最大無作用量は25 mg/kg/日、胎仔に対する最大無作用量は225 mg/kg/日であった。また、本剤は最高投与量の225mg/kg/日においても胎仔に対して催奇形性及び胚/胎仔致死性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギにおける催奇形性試験

(資料T-31)

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ

対照群：19匹、検体投与群：20匹（人工授精動物）

妊娠0日において6カ月齢（体重 2.88 ～4.14 kg）

試験期間：妊娠期間29日間

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液に懸濁し、0、5、15及び30mg/kgの投与量で妊娠7日から19日までの13日間、1日1回強制経口投与した。対照群には0.5%CMC水溶液のみを同様に投与した。尚、妊娠動物の作製は、雌動物にヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）を静注後、人工授精によって実施し、人工授精日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠；

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠0日、7～29日（毎日）に摂餌量及び摂水量を毎日測定した。また、妊娠7日の投与前後、及び妊娠8～10日の投与後に直腸温を測定した。妊娠29日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎仔数及びそれらの子宮内位置等を検査した。

生存胎仔；性別、体重及び外表異常を検査した。全生存胎仔について内臓検査を実施したのち、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果 :

| 投与量 (mg/kg/日) | | 0 (溶媒対照) | 5 | 15 | 30 | |
|---------------|--|-------------|----|----|----|--|
| 授精動物数 | | 19 | 20 | 20 | 20 | |
| 親動物 | 妊娠動物数 | | | | | |
| | 死亡数 | | | | | |
| | 流産/早産数 | | | | | |
| | 一般状態 | | | | | |
| | 体重増加量(kg): 妊娠7~24日 | | | | | |
| | 摂餌量(g/kg/日): 妊娠16~20日 | | | | | |
| | 摂水量 | | | | | |
| | 直腸 ^s 温(°C) [妊娠7日] 投与前 投与後30分 投与後1時間 | | | | | |
| | 肉眼的病理所見 | | | | | |
| | # 着床所見 | 検査親動物数 | | | | |
| 黄体数 | | | | | | |
| 着床数 | | | | | | |
| 生存胎仔数 | | | | | | |
| 早期吸収胚数 | | | | | | |
| 後期吸収胚数 | | | | | | |
| 子宮重量 (g) | | | | | | |

* : P < 0.05, ** : P < 0.01 (Dunnett 検定)

空欄 : 検体に起因する変化なし

\$: °C表示の直腸温は、報告書中のTable 3 に記載のある° F値から申請者が計算。
統計検定は、° F値について実施された。

: 腹平均值

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

| 投与群 (mg/kg/日) | | 0 (溶媒対照) | 5 | 15 | 30 | |
|---------------------|----------------------|---------------------|----|----|----|--|
| 妊娠動物数 | | 18 | 19 | 16 | 17 | |
| 胎 仔 ※ | 体 重 (g) # | 雄 | | | | |
| | | 雌 | | | | |
| | 性 比 (雄%) | | | | | |
| | 検査胎仔数 (腹数) | | | | | |
| | 異常を有する胎仔数 (%) | | | | | |
| | 外表奇形: 前肢掌の屈曲 (%) | | | | | |
| | 内 臓 異 常 | 奇形: 小眼球症 (%) | | | | |
| | | 異所性右腎 (%) | | | | |
| | 骨 格 異 常 | 変異: 肺中葉の形成不全 (%) | | | | |
| | | 奇形: 眼窩の小型化 (%) | | | | |
| 半椎 ^b (%) | | | | | | |
| 椎弓小型化 (%) | | | | | | |
| 椎弓癒合 (%) | | | | | | |
| 肋骨癒合 (%) | | | | | | |
| 過剰肋骨 (%) | | | | | | |
| 変異: 尾椎不整配列 (%) | | | | | | |
| | 変異: 頭蓋骨化の軽度不整 (%) | | | | | |

統計処理を実施したが有意差なし (P ≥ 0.05)

※ : 各異常 (奇形、変異) の出現胎仔数及び胎仔ベースの発生率 (%)

: 腹平均値

a : 対照、5及び30mg/kg群の各1腹で全胚吸収が見られた。

b : 対照群では胸椎に、15 mg/kg群では腰椎に見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

妊娠母動物において、いずれの群においても死亡及び流産・早産は見られずまた検体投与に起因する一般状態の変化も見られなかった。体重の増加抑制が15mg/kg以上の群で見られ、これらの群では摂餌量の減少も見られた。これらの体重及び摂餌量の変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。一方、摂水量には変化は見られなかった。直腸温について有意な高値が散見された。しかし、対照群及び全検体投与群の平均直腸温は、39.2～39.7℃の範囲であり、個別別の測定値には大きな変動(38.4～40.3℃)が見られ、対照群を含めいずれの群でも変動の状況は類似していた。また、有意差が見られた30mg/kg群の平均直腸温と対照群の値との差は、最大でも0.3℃とごくわずかであることから、30mg/kg群に見られた直腸温の高値には毒性学的及び生物学的な意義はないと考えられた。着床所見について、対照群と比べ有意差は見られなかったが30mg/kg群で子宮重量の低値が見られ、検体投与に起因する変化と考えられた。30mg/kg群で吸収胚数がわずかに増加し、生存胎仔数がわずかに減少したが、いずれの変化も対照群に比して有意差は見られず、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。他の着床所見について、検体投与に起因する変化はいずれの投与群にも見られなかった。

外表、内臓、もしくは骨格異常を有する胎仔の出現頻度は、各群でほぼ同程度であった。検体投与群のいずれの異常も対照群に比べて統計学的有意差は見られず、検体投与に起因した変化は観察されなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体に対する最大無作用量は5mg/kg/日、胎仔に対する最大無作用量は30mg/kg/日であった。また、本剤は最高投与量の30mg/kg/日においても胎仔に対して催奇形性及び胚/胎仔致死性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異試験

(資料T-32)

検体の純度 :
試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*-株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法を用いて変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解した。

試験濃度は1~50 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3プレート/用量とし、2回(1回目及び2回目試験)行った結果、TA1537及びTA1538では、50 μ g/プレートに加えて、25 μ g/プレートにおいても軽度の抗菌性が見られたので、さらに0.5~25 μ g/プレートの範囲の7用量でTA1537及びTA1538について2回(3回目及び4回目試験)追加試験を実施した。

試験結果 : 結果を次表(次頁以降)に示す。
2回目試験のS-9 Mix 存在下において、TA1538株の10及び25 μ g/プレートの復帰変異コロニー数(それぞれ5及び4)が溶媒対照の値(2)の2倍を上回った。しかし、1回目、3回目及び4回目試験において同様の変化が見られないこと、ならびに2回目試験の溶媒対照の値が通常値1)より低かったことから、2回目試験のS-9 Mix 存在下におけるTA1538株の10及び25 μ g/プレートの復帰変異コロニー数の増加が、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。他に、1回目及び2回目試験、ならびにTA1537及びTA1538に関する3回目及び4回目試験において、検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量においても、全菌株で復帰変異コロニー数を増加させなかった。
一方、陽性対照として用いたN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン、9-アミノアクリジン塩酸塩、2-ニトロフルオリン及び2-アミノソラセンでは各々の検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

1) 通常値 : TA1538のS-9 Mix 存在下での復帰変異コロニー数/プレート
[平均値 8.8、標準偏差 2.9、最低値~最高値 5.0~15.0]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1回目試験 (表中の数値は3プレートの平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート) | S-9 Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|-----------|---------------------------------|-------------------|----------------|-------|--------|----------|--------|------|
| | | | 塩基対置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | WP2uvrA | TA100 | TA1535 | TA1537 | TA1538 | TA98 |
| 対照 (DMSO) | — | — | | | | | | |
| 検体 | 1 | — | | | | | | |
| | 5 | — | | | | | | |
| | 10 | — | | | | | | |
| | 25 | — | | | | | | |
| | 50 | — | | | | | | |
| 対照 (DMSO) | — | + | | | | | | |
| 検体 | 1 | + | | | | | | |
| | 5 | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |
| | 25 | + | | | | | | |
| | 50 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | MNNG | 10 | — | | | | | |
| | 9AA | 50 | — | | | | | |
| | 2NF | 20 | — | | | | | |
| | 2AA | 5 | + | | | | | |

注) MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2NF : 2-ニトロフルオレン

2AA : 2-アミノアントラセン

: 軽度の抗菌性

: 高度の抗菌性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2回目試験 (表中の数値は3プレートの平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート) | S-9 Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|-----------|---------------------------------|-------------------|----------------------|-------|--------|----------|--------|------|
| | | | 塩基対置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | WP2uvrA ⁻ | TA100 | TA1535 | TA1537 | TA1538 | TA98 |
| 対照 (DMSO) | — | — | | | | | | |
| 検体 | 1 | — | | | | | | |
| | 5 | — | | | | | | |
| | 10 | — | | | | | | |
| | 25 | — | | | | | | |
| | 50 | — | | | | | | |
| 対照 (DMSO) | — | + | | | | | | |
| 検体 | 1 | + | | | | | | |
| | 5 | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |
| | 25 | + | | | | | | |
| | 50 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | MNNG | 10 | — | | | | | |
| | 9AA | 50 | — | | | | | |
| | 2NF | 20 | — | | | | | |
| | 2AA | 5 | + | | | | | |

注) MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2NF : 2-ニトロフルオレン

2AA : 2-アミノアントラセン

: 軽度の抗菌性

: 高度の抗菌性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(表中の数値は3プレートの平均値)

| | | | 3回目試験 | | 4回目試験 | |
|----------|---------------------------------|-------------------|----------------|--------|--------|--------|
| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート) | S-9 Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | |
| | | | フレームシフト型 | | | |
| | | | TA1537 | TA1538 | TA1537 | TA1538 |
| 対照(DMSO) | — | — | | | | |
| 検体 | 0.5 | — | | | | |
| | 1 | — | | | | |
| | 5 | — | | | | |
| | 10 | — | | | | |
| | 15 | — | | | | |
| | 20 | — | | | | |
| | 25 | — | | | | |
| 対照(DMSO) | — | + | | | | |
| 検体 | 0.5 | + | | | | |
| | 1 | + | | | | |
| | 5 | + | | | | |
| | 10 | + | | | | |
| | 15 | + | | | | |
| | 20 | + | | | | |
| | 25 | + | | | | |
| 陽性 対照 | 9AA | 50 | — | | | |
| | 2NF | 20 | — | | | |
| | 2AA | 5 | + | | | |

注) 9AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 2AA : 2-アミノアントラセン
 # : 軽度の抗菌性
 ## : 高度の抗菌性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) チャイニーズハムスターのCHO細胞を用いたHGPR T突然変異試験
(資料T-33)

検体の純度 :
試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養したCHO細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によってHGPR T座位における突然変異誘発性を検定した。検体を溶解させるためDMSOを用いた。

5~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で6濃度とした。非代謝活性化法では、用量設定試験の結果、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で細胞毒性が見られ、更に本試験の代謝活性化法の500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で顕著な細胞毒性が見られたことから、25~250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で6濃度とした。試験は2回行った。

[陽性の判定基準]

溶媒対照より統計学的に有意に高い突然変異率が見られ、その突然変異率が背景データを上回っている時、陽性と判断した。

試験結果 : 結果を次表(次頁以降)に示す。
代謝活性化の500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では十分な細胞を回収できなかったため、突然変異の評価が可能な最高濃度は250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。いずれの実験においても、検体は代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異の頻度を増加させなかった。
一方、陽性対照として用いた7,12-ジメチルベンズアントラセン及びエチルメタンスルフォネートでは明らかな突然変異の頻度の増加が見られた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で突然変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝活性化

| | 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 初期相対生存率 (%) | 絶対コロニー [*] 効率 (%) ¹⁾ | 10^6 細胞あたりの突然変異頻度 ²⁾ |
|---------------------------|-------------|----------------------------|-------------|--|-----------------------------------|
| 実験 1 | 無処置対照 | — | | | |
| | 溶媒対照 (DMSO) | — | | | |
| | 検体 | 5 | | | |
| | | 10 | | | |
| | | 50 | | | |
| | | 100 | | | |
| | | 250 | | | |
| | 500 | | | | |
| 陽性対照 : DMBA ³⁾ | 3.5 | | | | |
| 実験 2 | 無処置対照 | — | | | |
| | 溶媒対照 (DMSO) | — | | | |
| | 検体 | 5 | | | |
| | | 10 | | | |
| | | 50 | | | |
| | | 100 | | | |
| | | 250 | | | |
| | 500 | | | | |
| 陽性対照 : DMBA ³⁾ | 3 | | | | |

* : $P \leq 0.05$ (Student t 検定)

M : 細菌汚染のためデータなし

NP : 強い細胞毒性のためプレート作製せず。

総コロニー計測数

$$1) \text{ 絶対コロニー効率 (\%)} = \frac{\text{総コロニー計測数}}{\text{計測プレート数} \times 1 \text{ プレートあたりの細胞数}} \quad (n = 3)$$

総変異コロニー数

$$2) 10^6 \text{ 細胞あたりの突然変異頻度 (n = 15)} = \frac{\text{総変異コロニー数}}{\text{プレート数} \times 2 \times 10^5 \times \text{絶対コロニー効率}}$$

3) DMBA : 7, 12-ジメチルベンズアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

非代謝活性化

| | 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 初期相対生存率 (%) | 絶対クロニング 効率 (%) ¹⁾ | 10^6 細胞あたりの 突然変異頻度 ²⁾ |
|-----------|-------------|----------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 実験 3 | 無処置対照 | — | | | |
| | 溶媒対照 (DMSO) | — | | | |
| | 検 体 | 2.5 | | | |
| | | 5 | | | |
| | | 25 | | | |
| | | 50 | | | |
| | | 100 | | | |
| | 250 | | | | |
| 陽性対照 :EMS | 200 | | | | |
| 実験 4 | 無処置対照 | — | | | |
| | 溶媒対照 (DMSO) | — | | | |
| | 検 体 | 2.5 | | | |
| | | 5 | | | |
| | | 25 | | | |
| | | 50 | | | |
| | | 100 | | | |
| | 250 | | | | |
| 陽性対照 :EMS | 200 | | | | |

* : $P \leq 0.05$ (Student t 検定)

$$1) \text{ 絶対クロニング 効率 } (\%) = \frac{\text{総コロニー計測数}}{\text{計測プレート数} \times 1 \text{ プレートあたりの細胞数}} \quad (n = 3)$$

$$2) 10^6 \text{ 細胞あたりの突然変異 頻度 } (n = 15) = \frac{\text{総変異コロニー数}}{\text{プレート数} \times 2 \times 10^5 \times \text{絶対クロニング 効率}}$$

3) EMS : エチルメタンスルフォネート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) CHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料T-34)

検体の純度 :
試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養したCHL細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解して用いた。次の4試験群を設定した。
第1群 : +S9、6時間検体処理後、24時間目に細胞を回収
第2群 : -S9、6時間検体処理後、24時間目に細胞を回収
第3群 : -S9、24時間検体処理後、24時間目に細胞を回収
第4群 : -S9、48時間検体処理後、48時間目に細胞を回収
各試験群について、0、0.9、1.8、3.5、7.0、14.1、28.1、56.3、112.5、225、450、900及び1800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で処理した。細胞分裂指数が50%以上抑制される濃度を最高濃度とし、以下の濃度について染色体異常を観察した。
第1群 : 0、3.5、7.0、14.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
第2群 : 0、3.5、7.0、14.1、225 $\mu\text{g}/\text{mL}$
第3群 : 0、1.8、3.5、14.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
第4群 : 0、1.8、3.5、7.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$
観察は1濃度あたり200個の分裂中期像について行った。

試験結果 : 結果を次表(次頁以降)に示す。
染色体異常(倍数体及び構造異常)の頻度については、代謝活性化の有無にかかわらずいずれの検体処理濃度においても溶媒対照の値に比べて統計学的に有意な増加が見られなかった。陽性対照物質では、溶媒対照の値に比べて統計学的に有意な染色体異常の頻度の増加が見られた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

<第1群：+S9、6時間検体処理後、24時間目に細胞を回収>

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 観察細胞数 | 倍数体数 | | 染色体構造異常細胞の出現数と出現頻度 (%) | | | | | | 判定 | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------------|-------|------|----|------------------------|-------|-----|------|----|-----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|----------|
| | | | 判定 | 判定 | ギャップ | 染色体分型 | | 染色体型 | | その他 | | 合計 | | | | | | | | |
| | | | | | | (%) | (%) | 切断 | 交換 | | | 切断 | 交換 | -g | +g | | | | | |
| 無処理 | - | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | - | 400 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 検体 | 3.5 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | - |
| | 7.0 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | - |
| | 14.1 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | - |
| 陽性対照 CP | 10 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | + *** |

*** : $P < 0.001$ (Fisherの直接確率法)

-g : ギャップを除いた総異常細胞数

+g : ギャップを含む総異常細胞数

CP : シクロホオスファミド

<第2群：-S9、6時間検体処理後、24時間目に細胞を回収>

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 観察 細胞 数 | 倍數体數 | | ギ ヤ ツ プ | 染色分體型 | | | | 染色體型 | | 其他 | 合計 | | 判定 | | |
|----------------|----------------------------|---------------|------|----------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----|----|----|----|----|----------|
| | | | (%) | 判定 | | 切 断 | 交 換 | 切 断 | 交 換 | 切 断 | 交 換 | | -g | +g | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 判定 | 判定 |
| 無處理 | - | 200 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | - | 400 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 検 体 | 3.5 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| | 7.0 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| | 14.1 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| | 22.5 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| 陽性対照 | MMC 0.2 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | + *** |
| | CP 1.0 | 200 | | | | | | | | | | | | | | | - |
| | CBZ 1.2 | 200 | | + *** | | | | | | | | | | | | | - |

*** : $P < 0.001$ (Fisherの直接確率法)

-g : ギヤツプを除いた総異常細胞数

+g : ギヤツプを含む総異常細胞数

MMC : マイトマイシン C

CP : シクロホスファמיד

CBZ : カルベンダジ

<第3群：-S9、24時間検体処理後、24時間目に細胞を回収>

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 観察 細胞 数 | 倍数体数 | | ギャップ | 染色体構造異常細胞の出現数と出現頻度 (%) | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----------------------------------|---------------|------|----|------|------------------------|----|------|----|----|--|----|----|----|--|--|----------|
| | | | (%) | 判定 | | 染色体分体型 | | 染色体型 | | 合計 | | 判定 | | | | | |
| | | | | | | 切断 | 交換 | 切断 | 交換 | | | | -g | +g | | | |
| 無処理 | - | 200 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | - | 400 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 検体 | 1.8 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| | 3.5 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| | 14.1 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | - |
| 陽性 対照 | MMC | 100 | | | | | | | | | | | | | | | + *** |
| | CBZ | 200 | | | | | | | | | | | | | | | + *** |

*** : $P < 0.001$ (Fisherの直接確率法)

-g : ギャップを除いた総異常細胞数

+g : ギャップを含む総異常細胞数

MMC : マイトマイシン C

CBZ : カルベンダジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、農薬株式会社にある。

<第4群：-S9、48時間検体処理後、48時間目に細胞を回収>

| 薬物 | 濃度 (μg/mL) | 観察細胞数 | 倍数体数 | | 染色体構造異常細胞の出現数と出現頻度(%) | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---------------|-------|------|----|-----------------------|-------|----|------|----|-----|----|----|--|--|--|--|--|--|----------|
| | | | (%) | 判定 | ギャップ | 染色分体型 | | 染色体型 | | その他 | 合計 | | | | | | | | |
| | | | | | | 切断 | 交換 | 切断 | 交換 | | -g | +g | | | | | | | |
| 無処理 | - | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | - | 400 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 検体 | 1.8 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | | | - |
| | 3.5 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | | | - |
| | 7.0 | 200 | | - | | | | | | | | | | | | | | | - |
| 陽性対照 | MMC | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | + *** |
| | CBZ | 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*** : P < 0.001 (Fisherの直接確率法)

-g : ギャップを除いた総異常細胞数

+g : ギャップを含む総異常細胞数

MMC : マイトマイシン C

CBZ : カルベンダジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (資料T-35)

検体の純度：

試験動物： CD-1系マウス、1群雌雄各5匹（用量設定試験：1群雌雄各3匹）、8~10週齢

試験方法： 検体をコーン油に懸濁し、動物に強制経口投与した。

これらの結果から本試験の高用量を雄では30mg/kg、雌では20mg/kgに設定した。さらに雄では7.5及び15mg/kg、雌では5及び10mg/kgを設定した。

〔陽性の判定基準〕 溶媒対照群のMNPC E（小核を有する多染性赤血球）に比べ、統計学的に有意な増加が見られた場合、陽性と判定した。

試験結果： 結果を次表（次頁）に示す。

検体はいずれの性、投与量、骨髄標本作製時期（投与後24時間、48時間、72時間）においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を増加させなかった。

一方、陽性対照のシクロfosファミド（腹腔内投与）では、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度について溶媒対照に比べて統計学的に有意な増加が見られた。

以上の結果より、本剤はマウスを用いた骨髄小核試験において小核を誘発せず、*in vivo* 染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(骨髓小核試験の結果表)

| 標本作製時期 | 薬物 | 性 | 投与量 (mg/kg) | PCE (%) ¹⁾ | MNPCE (%) ²⁾ |
|-------------|-------------|-----------------|----------------|-----------------------|-------------------------|
| 投与後 2 4 時間 | 溶媒対照 (コーン油) | ♂ | — | | |
| | 検 体 | ♂ | 7.5 | | |
| | | ♂ | 15 | | |
| | | ♂ ³⁾ | 30 | | |
| | 陽性対照 : CP | ♂ | 90 | | |
| | 溶媒対照 (コーン油) | ♀ | — | | |
| 検 体 | ♀ | 5.0 | | | |
| | ♀ | 10 | | | |
| | ♀ | 20 | | | |
| 陽性対照 : CP | ♀ | 90 | | | |
| 投与後 4 8 時間 | 溶媒対照 (コーン油) | ♂ | — | | |
| | 検 体 | ♂ | 7.5 | | |
| | | ♂ | 15 | | |
| | | ♂ ⁴⁾ | 30 | | |
| 溶媒対照 (コーン油) | ♀ | — | | | |
| 検 体 | ♀ | 5.0 | | | |
| | ♀ | 10 | | | |
| | ♀ | 20 | | | |
| 投与後 7 2 時間 | 溶媒対照 (コーン油) | ♂ | — | | |
| | 検 体 | ♂ | 7.5 | | |
| | | ♂ | 15 | | |
| | | ♂ ³⁾ | 30 | | |
| 溶媒対照 (コーン油) | ♀ | — | | | |
| 検 体 | ♀ | 5.0 | | | |
| | ♀ | 10 | | | |
| | ♀ | 20 | | | |

* : P < 0.05 (t 検定)

CP : シクロフォスファミド

1) PCE (%) : [多染性赤血球数 ÷ (正染性赤血球数 + 多染性赤血球数)] × 100
(5匹の平均)

2) MNPCE (%) : 動物 1 匹につき多染性赤血球 1000 個中の小核を有する多染性赤血球
の出現数を求めた後、5 匹を合計し、百分率で表示

3) n = 4 (1 匹が死亡)

4) n = 2 (3 匹が死亡)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 細菌を用いたDNA修復試験

(資料T-36)

検体の純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17, *rec*⁺) と欠損株 (M-45, *rec*⁻) を用い、孢子法により代謝活性化及び非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。
検体は DMSO に溶解して用いた。

本試験は 10 μ g/ディスクを最高濃度とする 7 用量 (0.0156~1.0 μ g/ディスク) とした。試験は 1 プレート/用量で 2 ディスク/プレートとし、2 回実施した。

試験結果: 結果を次表 (次頁以降) に示す。

1 回目および 2 回目試験のいずれにおいても、代謝活性化法を用いない場合は 1.0 μ g/ディスク、代謝活性化法を用いる場合は 0.25 μ g/ディスク以上の濃度で、両菌株に生育阻止帯が認められ、生育阻止帯の長さの差は 1 mm 以下であった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C (S-9 Mix 非存在下) 及び 2-アミノアントラセン (S-9 Mix 存在下) では両菌株間に明らかな生育阻止帯の長さの差が生じた。

また、陰性対照の硫酸カナマイシン (S-9 Mix の存在下及び非存在下) では両菌株に同程度の長さの生育阻止帯が見られた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1 回目試験 (表中の数値は2つの阻止帯の径の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$) | S-9 Mix 有無 | 阻止帯の径 (mm) | | 差 (mm) |
|-------------|-------------------------------------|------------------|------------|------|-----------|
| | | | M-45 | H-17 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | | | |
| 検体 | 0.0156 | — | | | |
| | 0.0313 | — | | | |
| | 0.0625 | — | | | |
| | 0.125 | — | | | |
| | 0.25 | — | | | |
| | 0.5 | — | | | |
| | 1.0 | — | | | |
| 陰性対照: KM | 2 | — | | | |
| 陽性対照: MMC | 0.02 | — | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | | | |
| 検体 | 0.0156 | + | | | |
| | 0.0313 | + | | | |
| | 0.0625 | + | | | |
| | 0.125 | + | | | |
| | 0.25 | + | | | |
| | 0.5 | + | | | |
| | 1.0 | + | | | |
| 陰性対照: KM | 2 | + | | | |
| 陽性対照: 2-AA | 10 | + | | | |

KM : 硫酸カナマイシン

MMC : マイトマイシンC

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2回目試験 (表中の数値は2つの阻止帯の径の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$) | S-9 Mix 有無 | 阻止帯の径(mm) | | 差 (mm) |
|-------------|-------------------------------------|------------------|-----------|------|-----------|
| | | | M-45 | H-17 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | | | |
| 検体 | 0.0156 | — | | | |
| | 0.0313 | — | | | |
| | 0.0625 | — | | | |
| | 0.125 | — | | | |
| | 0.25 | — | | | |
| | 0.5 | — | | | |
| | 1.5 | — | | | |
| 陰性対照: KM | 2 | — | | | |
| 陽性対照: MMC | 0.02 | — | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | | | |
| 検体 | 0.0156 | + | | | |
| | 0.0313 | + | | | |
| | 0.0625 | + | | | |
| | 0.125 | + | | | |
| | 0.25 | + | | | |
| | 0.5 | + | | | |
| | 1.5 | + | | | |
| 陰性対照: KM | 2 | + | | | |
| 陽性対照: 2-AA | 10 | + | | | |

KM : 硫酸カナマイシン
 MMC : マイトマイシンC
 2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ラットの初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験 (資料T-37)

検体の純度 :

試験方法 : F344系雄ラットから調製した初代培養肝細胞を用いた。
検体を溶解させるためDMSOを用いた。

これらの結果から、本試験の最高濃度を $0.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

〔陽性の判定基準〕

溶媒対照より正味の核内粒子数が5個以上増加した場合、その用量群の結果を有意とした。検体群の正味の核内粒子数について用量相関的な増加が見られ、1用量以上で有意である時、陽性とした。用量相関的な増加が見られない場合でも、連続した2用量以上で有意である時、陽性とした。

試験結果 : 結果を次表(次頁)に示す。

検体では、いずれの濃度においても正味の核内粒子数について有意な増加は見られなかった。

一方、陽性対照の7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセンでは、いずれの濃度においても正味の核内粒子数について有意な増加が見られた。

以上の結果より、本剤はラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験において陰性であり、検体はDNA損傷誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 相対細胞生存率 (%) ¹⁾ | 正味の核内 粒子数 ²⁾ | 正味の核内粒 子数が5個以 上の細胞出現 率(%) ²⁾ |
|------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|
| 溶媒対照(DMSO) | — | | | |
| 検体 | 0.05 | | | |
| | 0.075 | | | |
| | 0.1 | | | |
| | 0.125 | | | |
| | 0.15 | | | |
| | 0.3 | | | |
| 陽性対照:DMBA | 3.0 | | | |
| | 10.0 | | | |

* : 有意 (正味の核内の平均粒子数が溶媒対照値よりも5個以上増加した場合)

: 高度の毒性により不定期DNA合成の評価を非実施

DMBA : 7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセン

1) 相対細胞生存率(%) (2枚のプレートの平均値) =

$$\left[\frac{1 - (\text{検体群のLDH値} - \text{溶媒対照群のLDH値})}{(\text{DMSO+1\%TritonのLDH値} - \text{溶媒対照群のLDH値})} \right] \times 100$$

2) 3枚のプレートの平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(11) 生体機能影響

1) 生体の機能に及ぼす影響に関する試験

(資料T-38)

検体の純度：

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

1) 一般症状観察

① マウスの一般症状観察

試験動物：ICR系マウス、5週齢（体重26.8~32.6g）、一群雄各3匹

試験方法：検体を0.5%トリス・ブフェン水溶液に懸濁し、マウスに0、0.3、1、3、10、30、100mg/kgの用量で経口投与し、マウスの行動をIrwinの方法に準じて多元観察した。

結果：3mg/kg以上で症状が、30mg/kg以上で死亡が見られた。生存例では症状は投与1日以内に消失した。尚、間代性痙攣は死亡直前にのみ見られた。

| 用量 (mg/kg, p.o.) | | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 | 100 |
|------------------|-----|-----|---|---|----|----|-----|
| 一般症状 | 死亡率 | | | | | | |
| | 発現度 | | | | | | |

症状：[グレード] -；異常なし、+；軽度、++；中等度、+++；高度
 [種類] 身づくろい・反応性・自発運動量の低下、歩行異常、
 腹位姿勢、下痢、間代性痙攣、流涎、瞳孔散大

申請者注：本検査の無毒性量は3mg/kg、最小毒性量は10mg/kgと判断する。
 以下にその理由を解説すると、まず観察された一般症状、その例数及び発生時間の推移を以下の表に示す。

| 一般症状 | 3mg/kg (n=3) | | | | | 10mg/kg (n=3) | | | | |
|----------|--------------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|
| | 0.5hr | 1hr | 2hr | 4hr | 6hr | 0.5hr | 1hr | 2hr | 4hr | 6hr |
| 身づくろいの低下 | | | | | | | | | | |
| 反応性の低下 | | | | | | | | | | |
| 自発運動量の低下 | | | | | | | | | | |
| 腹位姿勢 | | | | | | | | | | |
| 歩行異常 | | | | | | | | | | |
| 下痢 | | | | | | | | | | |

表中の数字は各一般症状の発現例数を示す。

10mg/kg投与群では、身づくろいの低下は投与0.5~2時間後、反応性の低下は投与2~4時間後、自発運動量の低下は投与0.5~4時間後に観察され、全例にみられる変化であった。一方、3mg/kg投与群では、身づくろいの低下は投与1時間後、反応性の低下は投与2~4時間後、自発運動量の低下は投与1時間後に観察されるのみで、いずれも1例のみにみられる変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ラットの一般症状観察

試験動物 : Wistar系ラット、5週齢 (体重 124.7~138.7g)、一群雄各3匹

試験方法 : 検体を0.5%トリアソルゴム水溶液に懸濁し、ラットに0、3、10、30、100、300、1000mg/kgの用量で経口投与し、ラットの行動をIrwinの方法に準じて多元観察した。

結果 : 30mg/kg以上で症状が見られ、100mg/kg以上では全例が死亡した。生存例では症状は投与6時間以内に消失した。尚、間代性痙攣は死亡直前にのみ見られた。

| 用量 (mg/kg, p. o.) | | 3 | 10 | 30 | 100 | 300 | 1000 |
|--------------------|-----|---|----|----|-----|-----|------|
| 一般症状 | 死亡率 | | | | | | |
| | 発現度 | | | | | | |

症状 : [グレード] - ; 異常なし、+ ; 軽度、++ ; 中等度、+++ ; 高度
[種類] 身づくろい・反応性・自発運動量の低下、体温上昇、腹位姿勢、四肢の異常姿勢、間代性痙攣、歩行異常、流涎

2) 睡眠時間に及ぼす影響

試験動物 : ICR系マウス、5週齢 (体重 21.3~27.4g)、一群雄各雄8匹

試験方法 : 検体を0.5%トリアソルゴム水溶液に懸濁し、マウスに0、1、3、10mg/kgの用量で経口投与し、3時間後に80mg/kgのヘキソバルビタールを腹腔内投与し、睡眠時間に対する影響を調べた。

結果 : 上記の用量範囲では、睡眠時間に対し影響は見られなかった。

3) 正常体温に及ぼす影響

試験動物 : Wistar系ラット、5週齢 (体重 111.4~127.5g)、一群雄各雄6匹

試験方法 : 検体を0.5%トリアソルゴム水溶液に懸濁し、ラットに0、3、10、30mg/kgの用量で経口投与し、投与前、投与1、2、3、5及び7時間後に直腸温を測定した。

結果 : 3及び10mg/kgの検体投与では、正常体温に対し影響は見られなかった。30mg/kgでは投与後1~5時間後まで有意な体温上昇が観察されたが、7時間後には回復した。体温上昇のピークである投与後3時間の体温を次表に示す。

| 用量 (mg/kg, p. o.) | 0 | 3 | 10 | 30 |
|-------------------|---|---|----|----|
| 体温 (°C、投与後3時間) | | | | |

*: P<0.05 (Dunnett 検定)

4) 自発脳波に及ぼす影響

試験動物 : 日本白色種ウサギ (体重 2.2~3.0kg)、一群雄各3匹

試験方法 : エーテル麻酔下でウサギの脳に電極を埋め込んだ。検体を0.5%トリアソルゴム水溶液に懸濁し、0、3、10、30mg/kgの用量で経口投与した。脳波の記録は投与前、投与0.5、1、及び5時間後に無麻酔下で行った。

結果 : 上記の用量範囲では、自発脳波に対し影響は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 呼吸、循環器系に及ぼす影響

試験動物 : 日本白色種ウサギ (体重 2.3~2.8kg)、一群雄各3匹

試験方法 : 検体を0.5%トカソコム水溶液に懸濁し、ウサギに0、3、10、30mg/kgの用量で十二指腸内に投与し、呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する影響を、ウレタン麻酔下でポリグラフを用いて測定した。

結果 : 上記の用量範囲では、呼吸、循環器系に対し影響は見られなかった。

(3) 自律神経系に及ぼす影響

瞳孔径に及ぼす影響

試験動物 : Wistar系ラット、5週齢 (体重 120.2~138.4g)、一群雄各6匹

試験方法 : 検体を0.5%トカソコム水溶液に懸濁し、ラットに0、3、10、30mg/kgの用量で経口投与し、投与前、投与1、2、3及び5時間後に瞳孔径を測定した。

結果 : 上記の用量範囲では、瞳孔径に対し影響は見られなかった。

(4) 消化器系に及ぼす影響

腸管輸送能に及ぼす影響

試験動物 : ICR系マウス、5週齢 (体重 21.5~26.4g)、一群雄各8匹

試験方法 : 検体を0.5%トカソコム水溶液に懸濁し、マウスに0、1、3、10mg/kgの用量で経口投与し、3時間後に炭末懸濁液を0.2mL/匹で経口投与した。炭末投与30分後にマウスを屠殺し、十二指腸起始部から炭末到達先端までの長さを測定し、全小腸の長さに対する炭末移動距離の比率を求めた。

結果 : 上記の用量範囲では、腸管輸送能に対し影響は見られなかった。

(5) 骨格筋に及ぼす影響

懸垂動作試験

試験動物 : ICR系マウス、5週齢 (体重 25.6~30.4g)、一群雄各8匹

試験方法 : 検体を0.5%トカソコム水溶液に懸濁し、マウスに0、1、3、10mg/kgの用量で経口投与し、水平に張り渡した針金に前肢をかけさせ、10秒以内に後肢を針金にかけられない場合を陽性とし、懸垂動作への影響を検討した。検査は、投与後1、2、3及び5時間後に行った。

結果 : 上記の用量範囲では、懸垂動作に対し影響は見られなかった。

(6) 血液に及ぼす影響

血液凝固に及ぼす影響

試験動物 : Wistar系ラット、5週齢 (体重 144.6~165.5g)、一群雄各6匹

試験方法 : 検体を0.5%トカソコム水溶液に懸濁し、ラットに0、3、10、30mg/kgの用量で経口投与し、3時間後に採血し、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果 : 上記の用量範囲では、血液凝固に対し影響はみられなかった。

考察及び結論 : 本試験において、検体の影響として、マウス及びラットにおけ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

る反応性及び自発運動量の低下等の症状、ラットにおける体温上昇等の中枢神経系への作用を示唆する結果が得られた。また、マウス及びラットにおける死亡は、間代性痙攣に引き続いて発現したことから、検体の大量投与は中枢神経系に興奮的に作用し、死因は痙攣によるものと考えられた。一方、呼吸、循環器、自律神経系、消化器系、骨格筋及び血液凝固系には、検体の影響は見られなかった。

以上の結果から、本剤の生体の機能に及ぼす影響のうち重要な作用として、中枢神経系への影響が挙げられ、急性大量暴露時には、中枢神経系の興奮により痙攣を誘発し、死亡を発現させる可能性が示唆された。なお、本試験における無作用量は、マウスで1mg/kg*、ラットで10mg/kg、ウサギで30mg/kgであった。

* 申請者注：マウスの無毒性量は3mg/kgと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

| 試験項目 (試験動物) | | 投与 経路 (溶媒) | 投与量 (mg/kg) | 動物数 /群 | 作用量 (mg/kg) | 無作用量 (mg/kg) | 結果の概要 |
|---|------------------------------------|------------------|----------------|------------|----------------|---|---|
| 中枢 神経系 | 一般症状 (マウス) Irwin法による 多元観察 | | 0 | 雄 3匹 | 3 | 1* | 症状： 身づくろい・反応性・自発運動量 の低下、歩行異常、腹位姿勢、 下痢、間代性痙攣、流涎、瞳孔散大 死亡： 10mg/kg \geq ; 0/3 30mg/kg ; 1/3 100mg/kg ; 3/3 |
| | | | 0.3 | | | | |
| | | | 1 | | | | |
| | | | 3 | | | | |
| | | | 10 | | | | |
| | | | 30 | | | | |
| | 一般症状 (ラット) Irwin法による 多元観察 | | 0 | 雄 3匹 | 30 | 10 | 症状： 身づくろい・反応性・自発運動量 の低下、体温上昇、腹位姿勢、 四肢の異常姿勢、間代性痙攣 歩行異常、流涎 死亡： 30mg/kg \geq ; 0/3 100mg/kg \leq ; 3/3 |
| | | | 3 | | | | |
| | | | 10 | | | | |
| | | | 30 | | | | |
| 睡眠時間 に及ぼす影響 (ヘキサバルビタル 睡眠) (マウス) | | 0 | 雄 8匹 | (作用 なし) | 10 | 死亡： 10mg/kg \geq ; 0/8 | |
| | | 1 | | | | | |
| 正常体温 に及ぼす影響 (ラット) | | 0 | 雄 6匹 | 30 | 10 | 体温上昇： 10mg/kg \geq ; なし 30mg/kg ; あり 死亡： 30mg/kg \geq ; 0/6 | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| 自発脳波 に及ぼす影響 (ウサギ) | | 0 | 雄 3匹 | (作用 なし) | 30 | 死亡： 30mg/kg \geq ; 0/3 | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| 呼吸、循環器系に及ぼす 影響 (ウサギ) (呼吸、血圧、心拍数、 心電図を麻酔下で測定) | | 0 | 雄 3匹 | (作用 なし) | 30 | 死亡： 30mg/kg \geq ; 0/3 | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| | | 30 | | | | | |
| 自律神経系に及ぼす影響 (ラット) 瞳孔径の測定 | | 0 | 雄 6匹 | (作用 なし) | 30 | 死亡： 30mg/kg \geq ; 0/6 | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| | | 30 | | | | | |
| 腸管輸送能に及ぼす影響 (マウス) 炭末輸送能 | | 0 | 雄 8匹 | (作用 なし) | 10 | 死亡： 10mg/kg \geq ; 0/8 | |
| | | 1 | | | | | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| 骨格筋に及ぼす影響 (マウス) 懸垂動作試験 | | 0 | 雄 8匹 | (作用 なし) | 10 | 死亡： 10mg/kg \geq ; 0/8 | |
| | | 1 | | | | | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| 血液に及ぼす影響 (ラット) 血液凝固能の測定 | | 0 | 雄 6匹 | (作用 なし) | 30 | 死亡： 30mg/kg \geq ; 0/6 | |
| | | 3 | | | | | |
| | | 10 | | | | | |
| | | 30 | | | | | |

* 申請者注：本検査の無毒性量は3mg/kgと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(12) 解毒及び治療

マウスを用いた解毒試験

(資料 T-39)

試験実施の背景： 検体の急性中毒に対する解毒薬を検討する目的で、検体の消化管からの吸収阻害効果を検討する「吸収阻害試験」と、検体の中毒作用への拮抗効果を検討する「拮抗試験」を実施した。なお、拮抗試験では、「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」(資料 T-38)において検体による死亡原因として中枢神経興奮作用に基づく痙攣の誘発が示唆されたことから、抗痙攣薬を用いた。

検体の純度

試験動物

： ICR系マウス、5週齢(体重 25~31g)、一群雄各10匹

使用した解毒薬：

吸収阻害試験；

- ・活性炭素(吸収抑制薬)
- ・ヒマシ油(吸収抑制薬)
- ・硫酸ナトリウム(瀉下薬)

拮抗試験；

- ・クロルプロマジン(抗精神病、鎮静・抗痙攣薬)
- ・ジアゼパム(精神安定、抗痙攣薬)
- ・フェノバルビタール(催眠、抗てんかん、抗痙攣薬)

試験方法

： 検体を0.5%トガントコム水溶液に懸濁し、80mg/kgの用量で経口投与した。

検体の投与量設定根拠；

検体を4時間絶食させたマウスに経口投与した後、各解毒薬を投与した。死亡率および平均生存時間について検体のみを投与した群と比較し、検体の急性中毒時の致死作用に対する改善効果を検討した。死亡状況は処置後7日後まで観察した。吸収阻害試験では、検体投与直後に活性炭素2g/kgまたはヒマシ油20ml/kgを経口投与し、その30分後に硫酸ナトリウム1g/kgを経口投与した。また、検体投与30分後に硫酸ナトリウムのみを投与する群も設けた。

拮抗試験では、検体投与直後にクロルプロマジン10mg/kg、ジアゼパム3mg/kg又はフェノバルビタール30mg/kgを皮下投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果 : 各処置群の死亡率及び平均生存時間を次表に示す。

| 処置 | 死亡数/供試数 | 平均生存時間(分) # |
|--------------|---------|-------------|
| 吸収阻害試験 | | |
| 対照群(検体のみ) | | |
| 活性炭素+硫酸ナトリウム | | |
| ヒマシ油+硫酸ナトリウム | | |
| 硫酸ナトリウムのみ | | |
| 拮抗試験 | | |
| 対照群(検体のみ) | | |
| クロルプロマジン | | |
| ジアゼパム | | |
| フェノバルビタール | | |

平均生存時間; 投与後24時間以内に死亡しなかった動物の生存時間は24時間として算出した。

a, $p < 0.05$ (χ^2 検定)

b, $p < 0.05$ (Willcoxonの順位和検定)

吸収阻害試験においては、活性炭素と硫酸ナトリウムの併用群で死亡率の有意な減少と平均生存時間の有意な延長が見られた。しかし、他の2処置では致死作用に対する改善効果は見られなかった。

拮抗試験においては、ジアゼパム群で死亡率の有意な減少と平均生存時間の有意な延長が見られた。また、フェノバルビタール群でも平均生存時間の有意な延長が見られた。フェノバルビタール群の死亡率は拮抗試験の対照群に比べて有意差が見られなかったが、吸収阻害試験及び拮抗試験の対照群の合計の死亡率(19/20例)と比較すると有意差が見られた。一方、クロルプロマジン群では致死作用に対する改善効果は見られなかった。

以上の結果より、本剤の急性中毒致死作用に対する解毒処置として、消化管における吸収阻害及び排泄促進を目的とした活性炭素と硫酸ナトリウムの組み合わせ、あるいは抗痙攣薬であるジアゼパムあるいはフェノバルビタールの投与が有効である可能性が示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(13) その他

1) ラットを用いた発達神経毒性試験

(資料T-48)

検体の純度：

試験動物：Cr1:WI (Han) Wistar系ラット、1群雌各40匹
10から12週齢の交尾確認雌（妊娠0日、体重134.1～182.6 g）を用いた。雄と同居後に膣垢中の精子が観察された日を妊娠0日とした。

試験期間：母動物に妊娠6日～分娩10日まで投与し、分娩21日にF1児動物を離乳させた後に屠殺した。F1児動物は生後11日～21日まで投与し、その後離乳を経て、最長生後111日まで生育させた。

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、5、10及び15 mg/kgの投与量で母動物又は児動物に毎日1回強制経口投与した。対照群の動物にはCMC水溶液のみを同様に投与した。

方法及び検査項目：概要を次頁にまとめた。

【母動物】

一般状態及び死亡；妊娠0日から離乳終了後の屠殺までの期間中毎日、全動物の一般状態及び生死を観察した。また、出産及び授乳行動も観察した。

ケージ外の詳細な臨床観察（オープンフィールド観察）；妊娠7及び14日、哺育7及び14日に各群10匹の母動物を対象に、次の項目の観察及び検査が行われた。

取り扱い時の行動、被毛・皮膚の状態、流涎、鼻汁分泌物、流涙、瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖状態、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、姿勢異常、歩行異常、活動・覚醒レベル、糞便、尿、その他

体重及び摂餌量；体重を妊娠0日及び妊娠6～20日は毎日、哺育0～10日は毎日、哺育14及び21日に測定した。摂餌量を妊娠0、6、13、20日、哺育1、7、14、21日に測定した。

分娩時検査及び選抜；娩出児の数および状態を観察した。哺育4日に児数が8匹に満たない腹は、母動物及び児動物を屠殺廃棄した。次の繁殖指標を算出した。

雌の受精率(%) = 妊娠雌数 / 交尾雌数 × 100

妊娠率(%) = 生児を出産した雌数 / 妊娠雌数 × 100

出生率(%) = 出產生児数 / 出産児数 × 100

最終屠殺；哺育21日の離乳後、各群10匹を対象とした病理学的検査用動物以外の母動物は屠殺廃棄した。

方法及び検査項目の概要

| 世代 | 期間 (週) | 交配・調整・選抜 | 観察・検査項目 |
|----|--|--|---|
| P | 妊娠 (3週) | | <p>【母動物】</p> <p>一般状態・死亡を毎日観察 ケージ外の詳細な臨床観察：妊娠 7、14 日に実施 体重：妊娠 0 日及び 6～20 日は毎日測定 摂餌量：妊娠 0、6、13、20 日測定</p> |
| | <p>妊娠 6 日、 *母動物への投与*</p> <p>…出産…</p> <p>哺育 (3週)</p> <p>生後 4 日、 *児動物への投与*</p> | <p>生後 4 日、各同腹児数を 8 匹に調整。その後、各種検査のため各同腹児から雌雄各 1 匹を選抜し、次の 6 つの副群*に別けた。</p> | <p>【母動物】</p> <p>一般状態・死亡を毎日観察 ケージ外の詳細な臨床観察：哺育 7、14 日に実施 体重：哺育 0～10 日は毎日測定、14、21 日に測定 摂餌量：哺育 1、7、14、21 日測定 神経病理学的検査：離乳後に脳重量及び脳全長・最大幅の測定、中枢神経及び末梢神経等の病理組織学的検査を実施</p> |
| F1 | <p>…離乳… (生後 21 日)</p> <p>育成</p> | | <p>【児動物】</p> <p>出生から生後 111 日まで生死、一般状態を毎日観察 ケージ外の詳細な臨床観察：生後 4、11、21、35、45、60 日に実施 出生時 (哺育 0 日) に性別、生存児数、体重測定 体重を生後 4 日、11～21 日に毎日、離乳後は週 1 回測定 性成熟検査：生後 27 日から臍開口、生後 40 日から包皮分離を検査 自発運動量：生後 13、17、21、60 日に測定 聴覚性驚愕反応：生後 24、60 日に検査 学習記憶：水迷路を生後 23、30、60、67 日に検査 神経病理学的検査：生後 22、62 及び 111 日に屠殺した児動物の脳重量、脳全長・最大幅の測定。 生後 22 及び 62 日に屠殺した児動物の中枢神経及び末梢神経等の病理組織学的検査、脳主要部位の形態計測を実施。</p> |

<6 副群>

- 副群 1：生後 22 日の神経病理検査用
- 副群 2：生後 24 及び 60 日の聴覚性驚愕検査及び生後 62 日の神経病理検査用
- 副群 3：生後 111 日の神経病理検査用
- 副群 4：生後 4～60 日のケージ外の詳細な臨床観察用及び生後 13～60 日の自発運動量検査用
- 副群 5：生後 23 日の学習・記憶検査用
- 副群 6：生後 60 日の学習・記憶検査用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理学的検査： 哺育21日の離乳後に各群10匹を対象として体重測定後に深麻酔下で灌流固定により屠殺し、可能な限り肉眼的病理検査を行った。その後、脳重量の測定、大脳及び小脳の全長及び最大幅を計測した。中枢及び末梢神経等の病理組織標本を作製し、対照群と高用量群を対象に光学顕微鏡で検査した。病理組織学的検査の詳細は児動物に記載する。

【児動物】

出生児の観察検査； 出生後可能な限り早い時期に全出生児の状態（性別、死亡の有無）、児数、外表を観察した。その後哺育期間を通じて、生死及び一般状態を毎日観察した。体重を出生翌日（生後1日）、生後4日、生後11～21日は毎日測定した。離乳後は体重を週1回測定した。

生後4日に児数調整を行い、各腹を8匹に調整した。各種検査のため各同腹児からの雌雄各1匹を次の6つの副群に無作為に選別した。

| | 検査内容 | 検査日 |
|-----|----------------|-----------------------|
| 副群1 | 脳重量、神経病理学的検査 | 生後 22 日 |
| 副群2 | 聴覚性驚愕反応検査 | 生後 24 日及び60 日 |
| | 脳重量、神経病理学的検査 | 生後 62 日 |
| 副群3 | 脳重量、神経病理学的検査 | 生後111日 |
| 副群4 | ケージ外の詳細な臨床観察 | 生後 4、11、21、35、45、60 日 |
| | 自発運動量 | 生後 13、17、21、60 日 |
| 副群5 | 学習・記憶検査（水迷路試験） | 生後 23 日 |
| 副群6 | 学習・記憶検査（水迷路試験） | 生後 60 日 |

性成熟の観察； 雌児について生後27日から毎日膣開口の有無を観察した。雄児では生後40日から毎日包皮分離の有無を検査した。

ケージ外の詳細な臨床観察（オープンフィールド観察）； 副群4の児動物を対象に生後4、11、21、35、45、60日ホームケージから動物を取り出してスタンダードアリーナに置き観察を行った。観察項目は上記の母動物と原則同様であったが、日齢に見合った観察とした。

自発運動量； 副群4の児動物を対象に生後13、17、21、60日に測定した。移動距離および立ち上がり回数を5分間毎に計12回測定した。

聴覚性驚愕反応； 副群2の児動物を対象に生後24及び60日に検査した。70 dBAの暗騒音で5分間順化した後、120 dBAの驚愕刺激音を5秒間隔で計50回発し、驚愕反応を記録した。最大振幅及びピーク応答までの潜時を10試行、5区間で解析した。

学習・記憶； 副群5の児動物は生後23日及び30日に、副群6の児動物は生後60及び67日に水迷路試験を行った。初めに学習能を検査し、1週間後に記憶能と再学習能の検査を行った。学習能及び再学習能検査の初回試行は順応試行として評価には含めなかった。

<学習能>M字型水迷路を用い迷路の末端に設置された退避路（目標地点）に到達するまでの時間及び水路の選択を測定した。6分で退避路に到達できなかった場合はその試行を中止した。1時間間隔で6回試行した。

<記憶能>1週間後に1試行を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<再学習能>記憶能検査の1時間後に行った。上記の学習能及び記憶能検査時の退避路とは反対の位置に退避路を移動させて行った。

病理学的検査 ; 副群1、2及び3の児動物を対象に各種の検査終了後の生後22日、62日及び111日に各性、各群及び各試験区分で10匹づつ選択し、体重測定後深麻酔下で放血致死させるとともに灌流固定した。灌流固定後に可能な限り肉眼的病理検査を行った。その後、生後2日間以上浸漬固定を行った。続いて次の検査を行った。

<脳の重量、全長及び幅の測定> 脳摘出後に嗅球を含む脳の重量を測定し、大脳及び小脳の全長及び最大幅を計測した。

<病理組織学的検査> 生後22日及び62日の高用量群及び対照群の児動物を対象に、次に示す神経器官・組織の病理組織学的検査を行った。

脳 (8断面) : 嗅球、前頭葉と前脳、頭頂葉と間脳、後頭葉及び側頭葉と中脳、橋、小脳、延髄

脊髄 : 頸部膨大部Ⅰ、頸部膨大部Ⅱ、胸部、腰部膨大部

脳関連臓器/組織 : 網膜を含む眼球と視神経、下垂体、嗅上皮

末梢神経 : ガッセル神経節、腓腹筋

<脳主要部位の形態計測> 生後22日及び62日の高用量群および対照群の児動物を対象に、次に示す脳主要部位の形態計測を行った。生後62日の雌児の海馬については、中及び低用量群も測定した。

新皮質 (前頭葉及び頭頂葉皮質)、尾状核・被殻、脳梁、海馬、小脳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 : 概要を以下の各表に示す。

母動物 ;

| 投与量 (mg/kg/day) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-----------------|---------------|---------|---------|---------|
| 交尾確認数 (妊娠数) | 40 (38) | 40 (36) | 40 (38) | 40 (39) |
| 一般状態 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| 死亡数 | | | | |
| ケージ外の詳細な臨床観察 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| 体重増加量 | | | | |
| 妊娠0~6日の増加量(g) | | | | |
| 妊娠6~20日の増加量(g) | | | | |
| 哺育1~21日の増加量(g) | | | | |
| 繁殖能力 | | | | |
| 雌の受精率(%) | | | | |
| 妊娠期間 (日) | | | | |
| 生児を出産した雌数 | | | | |
| 妊娠率(%) | | | | |
| 死産児数 | | | | |
| 出生率(%) | | | | |
| 病理学的検査 | | | | |
| 肉眼的病理検査 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| 臓器重量 最終体重(g) | | | | |
| 脳絶対重量(g) | | | | |
| 脳対体重比(%) | | | | |
| 病理組織学的検査 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| 形態計測 | | | | |
| 大脳 全長 (cm) | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | |
| 小脳 全長 (cm) | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | |

各種の統計処理が実施されたが有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

児動物 (1/3) ;

| 投与量 (mg/kg/day) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-----------------|----------------------------------|---|----|----|
| 腹総数 | | | | |
| 生児を有する腹数 | | | | |
| 死亡児を有する腹数 | | | | |
| 全出産児が死亡児の腹数 | | | | |
| 死亡児数 | | | | |
| 瀕死期殺された児数 | | | | |
| 食殺児数 | | | | |
| 事故死した児数 | | | | |
| 1腹の当りの生児数 | | | | |
| 出生時 | | | | |
| 生後4日 (児数調整前) | | | | |
| 生後4日 (児数調整後) | | | | |
| 生後21日 | | | | |
| 性比(雄%) | | | | |
| 出生時 | | | | |
| 生後21日 | | | | |
| 一般状態 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| ケージ外の詳細な臨床観察 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| 体重 (雄/雌、単位g) | | | | |
| 出生時 | | | | |
| 生後4日 (児数調整前) | | | | |
| 生後4日 (児数調整後) | | | | |
| 生後21日 | | | | |
| 性成熟 (平均発現日) | | | | |
| 膻開口 | | | | |
| 包皮分離 | | | | |
| 自発運動量 | | | | |
| 雄 総移動距離 (cm) | 生後13日 生後17日 生後21日 生後60日 | | | |
| 雌 総移動距離 (cm) | 生後13日 生後17日 生後21日 生後60日 | | | |
| 雄 総立ち上がり回数 (回) | 生後13日 生後17日 生後21日 生後60日 | | | |
| 雌 総立ち上がり回数 (回) | 生後13日 生後17日 生後21日 生後60日 | | | |

↑ : p<0.05、↑ : p<0.01 (Fisherの直接確率法)

↓* : p<0.05 (Kruskal-Wallis + Wilcoxon検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

児動物 (2/3) ;

| 投与量 (mg/kg/day) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|---|---------------|---|----|----|
| 聴覚性驚愕反応 | | | | |
| 雄 平均最大振幅 生後24日 生後60日 | | | | |
| 雌 平均最大振幅 生後24日 生後60日 | | | | |
| 雄 平均潜時 (ミリ秒) 生後24日 生後60日 | | | | |
| 雌 平均潜時 (ミリ秒) 生後24日 生後60日 | | | | |
| 学習・記憶 (水迷路) (有意差がみられた試行のみ) | | | | |
| 雄、生後23日、成功動物(%), 再学習、第6試行 | | | | |
| 雄、生後23日、到達時間(秒), 学習、第6試行 | | | | |
| 雌、生後23日、到達時間(秒), 再学習、第4試行 | | | | |
| 雌、生後23日、到達時間(秒), 再学習、第5試行 | | | | |
| 雌、生後60日、到達時間(秒), 学習、第2試行 | | | | |
| 病理学的検査 | | | | |
| 肉眼的病理検査 | 検体投与に関連する異常なし | | | |
| 雄 生後22日 最終体重(g) 脳絶対重量(g) 脳対体重比(%) | | | | |
| 雌 生後22日 最終体重(g) 脳絶対重量(g) 脳対体重比(%) | | | | |
| 臓器重量 雄 生後62日 最終体重(g) 脳絶対重量(g) 脳対体重比(%) | | | | |
| 雌 生後62日 最終体重(g) 脳絶対重量(g) 脳対体重比(%) | | | | |
| 雄 生後111日 最終体重(g) 脳絶対重量(g) 脳対体重比(%) | | | | |
| 雌 生後111日 最終体重(g) 脳絶対重量(g) 脳対体重比(%) | | | | |

↑↓ : p<0.05 (Fisherの直接確率法)

↑↓* : p<0.05 (Kruskal-Wallis + Wilcoxon検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

児動物 (3/3) ;

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------|---|---|----|----|---|---|----|----|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 0 | 5 | 10 | 15 |
| 病理組織学的検査 (陽性動物数/検査動物数) | | | | | | | | |
| 生後22日屠殺児 | | | | | | | | |
| 前頭葉白質の空胞化 | | | | | | | | |
| 頭頂葉白質の空胞化 | | | | | | | | |
| 中脳白質の空胞化 | | | | | | | | |
| 橋白質の空胞化 | | | | | | | | |
| 小脳白質の空胞化 | | | | | | | | |
| 延髄白質の空胞化 | | | | | | | | |
| 生後62日屠殺児 | | | | | | | | |
| 坐骨神経の軸索変性 | | | | | | | | |
| 近位頸骨神経の軸索変性 | | | | | | | | |
| 遠位頸骨神経の軸索変性 | | | | | | | | |
| 腓腹筋の筋線維変性 | | | | | | | | |
| 形態計測 | | | | | | | | |
| 生後22日屠殺児 | | | | | | | | |
| 大脳 全長 (cm) | | | | | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | | | | | |
| 小脳 全長 (cm) | | | | | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | | | | | |
| 生後62日屠殺児 | | | | | | | | |
| 大脳 全長 (cm) | | | | | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | | | | | |
| 小脳 全長 (cm) | | | | | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | | | | | |
| 生後111日屠殺児 | | | | | | | | |
| 大脳 全長 (cm) | | | | | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | | | | | |
| 小脳 全長 (cm) | | | | | | | | |
| 最大幅 (cm) | | | | | | | | |
| 海馬の形態計測 (μm) | | | | | | | | |
| 生後22日屠殺児 左側 | | | | | | | | |
| 右側 | | | | | | | | |
| 生後62日屠殺児 左側 | | | | | | | | |
| 右側 | | | | | | | | |

↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (Wilcoxon検定)

↓# : p<0.05 (Bonferoni-Holm補正付きWilcoxon検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

母動物； 一般状態、死亡、ケージ外の詳細な観察、体重及び摂餌量の推移、繁殖能力ならびに病理学的な検査において、いずれの検体投与群においても検体投与に関連する影響は認められなかった。体重増加量の高値が5 mg/kg群で妊娠3～9日に、15 mg/kg群で妊娠11～12日にみられたが偶発的な変動で毒性学的意義はないと考えられた。

児動物； 一般状態、死亡及び性比；1腹当りの出産児数、出産時の生児数及び死亡児数について検体投与の影響はみられなかった。出産後、食殺された児動物が10及び15 mg/kg群で増加した。さらに、15 mg/kg群では死亡が増加した結果、生後0～4日（児数調整前）の死亡児総数は、15 mg/kg群で22匹となった。15 mg/kg群の死亡数の高値は、母動物3腹がその原因であった。15 mg/kg群の死亡数の高値は検体投与に関連する可能性が考えられた。しかし、体重や体重増加量に影響がなく、症状が観察が観察されなかったことから、わずかな発生毒性を示唆する変化であり、検体の発生神経毒性の評価に影響する程度の変化ではないと判断された。生後4日児数調整以降は、検体投与に関連する死亡はみられなかった。

検体投与に関連する症状はいずれの検体投与においても観察されなかった。各種検査に選抜された児動物で皮膚損傷、切歯欠損、小眼球症が散見されたがいずれも検体投与との関係は認められなかった。

観察期間を通じて、検体投与に関連する性比の変動はなかった。

体重； 出生時～離乳までの全哺育期間を通じて、雌雄ともにいずれの検体投与群も対照群と同程度の体重であった。対照群に比較して高値ないし低値が散見されたが、いずれの変動も検体投与とは関係ないと考えられた。

性成熟； 雄の包皮分離及び雌の膈開口の発現日について、対照群と検体投与群は同程度であった。

ケージ外の詳細な臨床観察（オープンフィールド観察）； いずれの観察時期においても、検体投与に関連する変化はみられなかった。

自発運動量； いずれの検査時期においても検体投与に関連する変化は観察されなかった。

雄児に関して、移動距離の低値が15 mg/kg群の生後13日（区間8）及び5 mg/kg群の生後17日（区間10）にみられたが、用量相関性がなく、累積移動距離には影響を及ぼさなかった。

また、雌児に関して、移動距離の低値が5 mg/kg群の生後13日（区間4）、生後17日（区間7）、生後60日（区間6及び9）にみられた。さらに、立ち上がり回数も低値が5 mg/kg群の生後60日で観察された。特に、15 mg/kg群では単発区間ではあるが移動距離の低値が生後13、21及び60日でみられ、立ち上がり回数の低値が生後13、21及び60日に観察された。これらの異なる検査日にまたがった個々の区間での変動は検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

累積移動距離の低値が15 mg/kg群の雌で生後13日にみられた（対照群 4321.3 cmに対して15 mg/kg群2272.5 cm）。しかし、同群の低値は、試験施設の背景値（1839～2899 cm）と比べ対照群の値が高かったことが原因と考えられた。その後の生後17～60日の検査では何ら影響が認められなかったため、上記の変化は一時的なものと考えられた。また、上記の累積移動距離の低値を支持するような変化がオープンフィールド観察で得られていない。以上のことから、15 mg/kg群の雌で生後13日にみられた累積移動距離の低値は、検体投与に関連す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

る変化とは考えられなかった。

聴覚性驚愕反応； 驚愕反応に対する慣れについて、検体投与の影響はいずれの投与群にも認められなかった。

平均潜時の高値が15 mg/kg群の雄で生後24日の検査で観察され（対照群 25.9 ミリ秒に対して15 mg/kg群 33.6ミリ秒）、検体投与に関連する変化と考えられた。同群で驚愕反応に対する慣れは正常であり、若齢雄になった生後60日時点の検査では同様の変化は観察されなかった。従って、驚愕刺激に対する反応遅延は一時的な変化と考えられた。その他、単発区間で偶発的な変動が各投与群で観察された。

学習・記憶（水迷路検査）； いずれの検査時期の学習、記憶及び再学習検査においても検体投与に関連する変化は認められなかった。いくつかの単発性変化がみられたがいずれも検体投与とは無関係と考えられた。

病理学的検査； 肉眼的病理検査及び脳重量において検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査の結果、生後22日に屠殺された15 mg/kg群の雌雄において脳の様々な部位の白質に空胞化がみられた。同群の前頭葉白質の空胞化の発生頻度は雌雄とも10例中4例であった。一方、5及び10 mg/kg群では同様の変化はみられなかった。また、同様の変化は生後62日に屠殺したいずれの投与群の雌雄にも観察されなかった。

大脳及び小脳の全長及び最大幅に関して、いずれの検査時期のいずれも投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

脳の主要部位の形態計測において、生後62日に屠殺された15 mg/kg群の雌で左右海馬の長さに低値がみられ、検体投与に関連すると判断された。同群の雄、5及び10 mg/kg群では同様の変化はみられなかった。その他、部位において検体投与に関連する変化はみられなかった。

以上、クロルフェナピル原体のラットを用いた発達神経毒性試験において、15 mg/kg群の児動物において生後24日に聴覚性驚愕反応の平均潜時の延長、生後22日屠殺児に脳白質の空胞化、生後62日屠殺児で海馬の長さの減少が認められた*。母動物では、検体投与の影響は認められなかった。従って、本試験における発生神経毒性学的な無毒性量は10 mg/kg/日と判断された。

*申請者注：児動物に関して、聴覚性驚愕反応への影響（潜時の高値）は生後60日の検査では認められず、脳白質の空胞化は生後62日には観察されなかった。従って、これらの影響は被験物質の投与を中止すれば回復する変化であると考えられる。