

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ダゾメットのラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.22)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ) /  
RESEARCH & CONSULTING CO.  
AG\* (スイス) および  
EXPERIMENTAL PATHOLOGY  
SERVICES AG\* (スイス)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

試験動物： ウィスター系ラット、  
1 群雌雄各 50 匹、開始時 6 週齢 (平均体重；雄 178 g、雌 146 g)

試験期間： 24 ヶ月間 (1986 年 4 月 2 日～1988 年 4 月 28 日)

投与方法： 検体を 0、5、20 および 80 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 2 回調製した。給餌用調製飼料は最長 2 日間隔で交換した。

用量設定根拠

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。さらに毎週 1 回、触診を含む詳細な臨床検査を実施した。

全期間を通して、投与に起因するような毒性症状は認められなかった。

次表に各群の投与 24 ヶ月後 (728 日) の死亡率を示す。

投与量(ppm)		0	5	20	80
死亡率(%)	雄	28	12	40	34
	雌	40	40	42	28

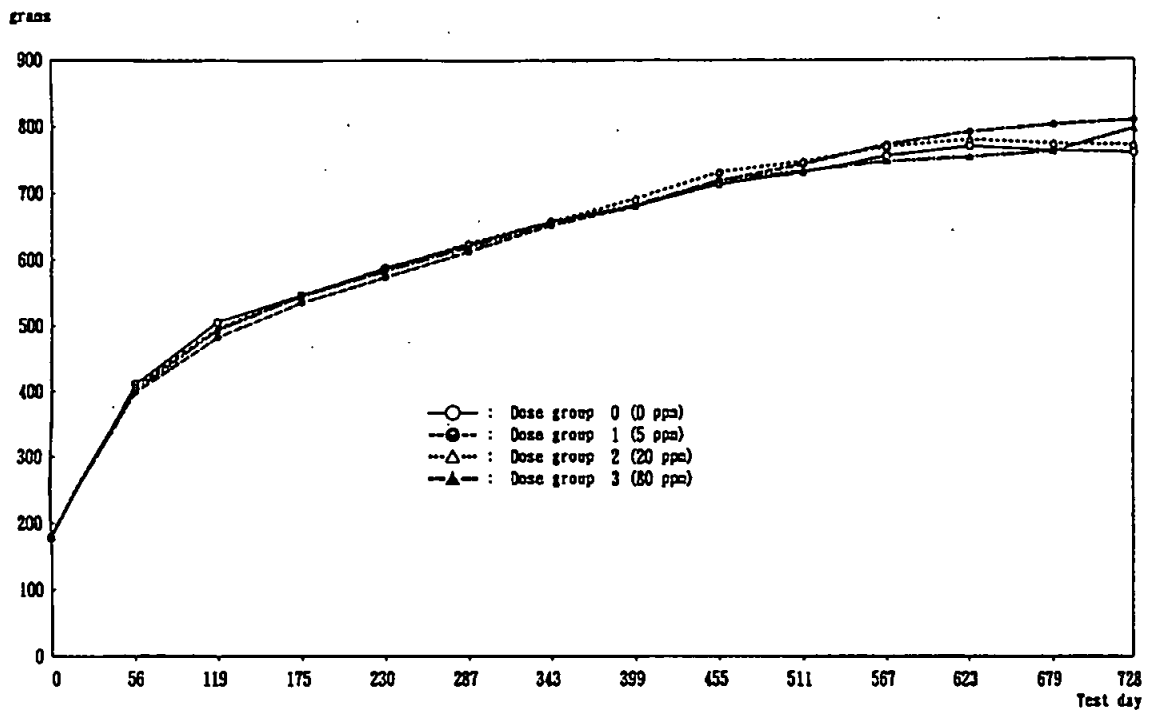
雌雄ともいずれの投与群にも検体投与による死亡率への影響はなかった。

体重変化； 投与開始後 13 週時までは毎週 1 回、以後は 4 週間に 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。また、各測定日ごとに体重増加量を算出した。

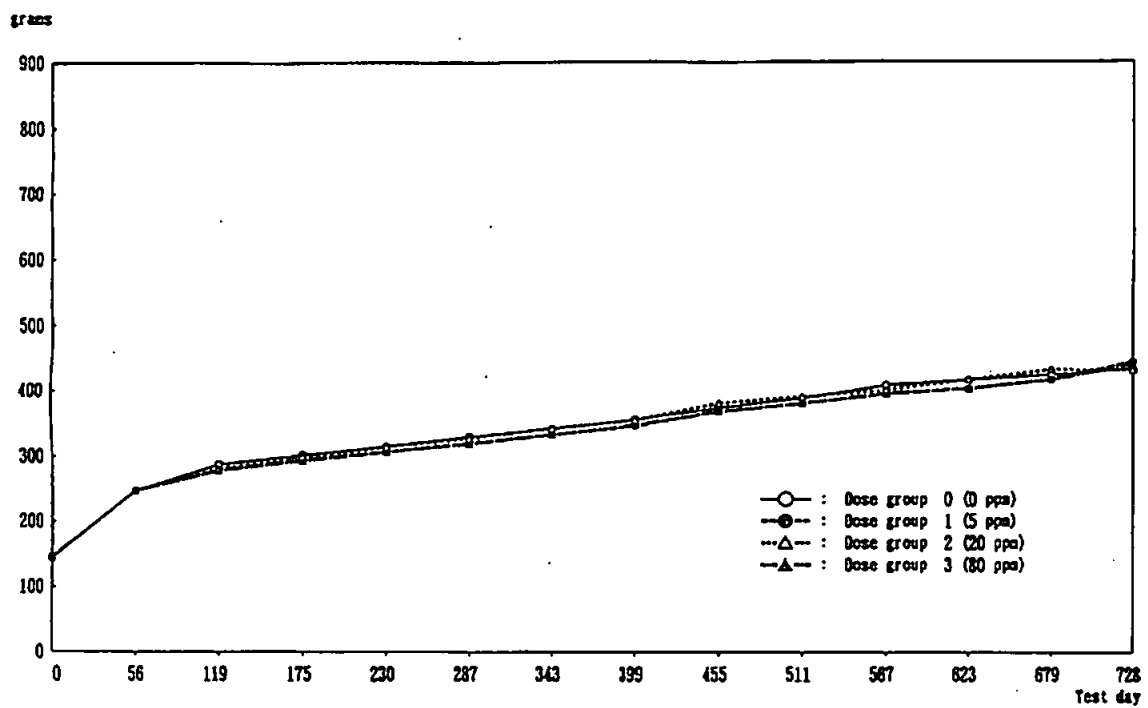
\* 本試験において、RESEARCH & CONSULTING CO. AG および EXPERIMENTAL PATHOLOGY SERVICES AG は病理標本鏡検ならびに病理報告書作成を担当。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

雄ラットの体重変化：



雌ラットの体重変化：



雌雄とも、いずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

食餌効率； 上記の体重および摂餌量から、各測定日ごとに食餌効率を算出した。

雌雄とも、いずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

検体摂取量； 摂餌量および設定濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg)、および飼料中の被験物質の濃度管理分析結果に基づき補正した同値を次表に示す。

投与量(ppm)		5		20		80	
		A	B	A	B	A	B
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.2	0.2	0.9	0.8	3.8	3.4
	雌	0.3	0.3	1.3	1.2	5.2	4.6

(注) A： 設定濃度に基づく値\*。

B： 濃度管理分析結果より 11%減とした値。

血液学的検査； 検査終了時に、対照群および高用量群 (80 ppm) の全生存動物を対象として採血し、白血球型別百分率を測定した。また、試験期間中に切迫殺された動物についても同項目を検査した。

性別	雄				雌			
	104 週							
検査時期	104 週							
投与量(ppm)	0	5	20	80	0	5	20	80
リンパ球の核・細胞質異常	1/34			6/33				
幼若リンパ球					1/30			9/36

※統計検定は未実施

何れの投与群においても投与と関連のある変化はみられなかった。

ただし、80 ppm 投与群では、雄で核・細胞質異常リンパ球の増加、雌で幼若リンパ球の増加がそれぞれ認められた。

しかしながら、上記の変化はいずれも軽度であり、また、並行して行われた慢性毒性試験 (資料 No.21) ではこれに対応するような変化が観察されていないことから、これらは偶発的な所見あるいは加齢に伴う変化であり、検体投与とは無関係と考えられる。

申請者注： この値は以下の方法により申請者が算出したものである。

119 日以降 4 週間間隔の値を 4 倍して 1 週間ごとの値に補正し、これと 13 週目迄の各週の値を合計して 104 (週) で除して総平均を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

臓器重量；投与 24 ヶ月後に、全動物を対象として、解剖後、脳、肝、腎、副腎および精巣の重量を測定した。また、比重量（対体重比）を算出した。

雌雄とも、いずれの投与群にも対照群と比べて有意差を示した項目はなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象として、剖見を行った。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた病変の種類ならびにその発生数を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検査時期	性別		雄			
	投与群 (ppm)		0	5	20	80
全投与期間	(検査動物数)		50	50	50	50
	肝	嚢胞	0	♂ 11	↑ 5	♂ 9
	肺	変色斑/点	10	♂ 1	↓ 3	↓ 3
	胸腔	胸水	6	↓ 0	3	4
	腎	表面顆粒状	7	7	6	7
	脾	腫大	0	0	↑ 5	↑ 6
	胸腺	腫瘍	7	3	4	6
	腸骨リンパ節	腫大	1	1	♂ 14	↑ 7
24カ月間投与終了後	(検査動物数)		35	43	27	33
	肝	変色斑/点	17	18	9	16
		嚢胞	0	♂ 11	↑ 4	♂ 8
	肺	変色斑/点	8	♂ 0	↓ 1	2
	精巣	変色斑/点	8	↓ 3	5	4
	腸骨リンパ節	腫大	0	0	♂ 6	2

検査時期	性別		雌			
	投与群 (ppm)		0	5	20	80
全投与期間	(検査動物数)		50	50	50	50
	肝	嚢胞	2	5	5	6
	肺	変色斑/点	3	2	1	1
	胸腔	胸水	0	0	0	2
	腎	表面顆粒状	0	4	↑ 5	2
	卵巣	嚢胞	8	↓ 1	5	4
		腫瘍	5	↓ 0	2	2
	脾	腫大	2	3	4	2
	胸腺	腫瘍	2	↑ 10	7	7
腸骨リンパ節	腫大	1	2	3	3	
24カ月間投与終了後	(検査動物数)		30	30	28	36
	肝	変色斑/点	11	5	7	↓ 5
		嚢胞	1	4	4	6
	肺	変色斑/点	2	0	1	1
	卵巣	嚢胞	6	↓ 0	5	4
腸骨リンパ節	腫大	0	1	0	1	

Fisherの直接確率計算法：↑↓；p<0.05、♂♂；p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

剖検で観察された 20ppm 以上投与群雄における脾および腸骨リンパ節腫大の発生頻度の増加は、これらに対応する組織学的変化の増加が認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられる。

その他の変化も用量相関性がみられないことから検体投与の影響ではないと考えられる。

病理組織学的検査；対照群および高用量群（80 ppm）については、全動物を対象として、重量測定臓器（脳、肝、腎、副腎および精巣）を含め、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、脾、膵、卵巣、子宮、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、前立腺、精巣上体、精のう、乳腺（雌のみ）、皮膚、骨格筋、坐骨神経、脊髄、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄）、膝関節、眼球および肉眼的病変部の病理標本作製し、鏡検した。

中間用量群（5 および 20 ppm）については、肝、腎、肺、脾および肉眼的病変部についてのみ病理組織学的検査を実施した。ただし、投与期間中の死亡・切迫殺動物については、前述の全臓器・組織の検査を行った。なお、全動物について、通常のヘマトキシリン・エオジン染色標本に加え、肝の脂肪染色（オイルレッド O）標本ならびに脾の鉄染色（プルシアンブルー）標本作製し、検査した。

#### 〔非腫瘍性病変〕

対照群と比べて統計学的有意差のみられた病変の種類ならびにその発生数を表 1 に示す。

統計学的な有意差はないが、全投与期間における 80 ppm 投与群雄でびまん性肝細胞脂肪化（脂肪染色）が、同投与群雌で肝細胞小増殖巣のうちの混合型および好塩基性の小増殖巣がそれぞれ増加傾向を示した。

これらのうち、検体投与に関連すると考えられる変化は、全投与期間における 80 ppm 投与群雄における肝細胞空胞化およびびまん性肝細胞脂肪化（脂肪染色）、ならびに同投与群雌における肝細胞小増殖巣（混合型、好塩基性細胞型およびすべての型の合計数）の増加であった。なお、肝細胞空胞化と脂肪化は同一病変であると考えられる。

#### 〔腫瘍性病変〕

腫瘍性病変の発生頻度を表 2 に示す。

検体投与による腫瘍性病変発生はみられなかった。

腫瘍総数、坦腫瘍動物数およびラットあたりの腫瘍数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性別		雄			
投与群(ppm)		0	5	20	80
検査動物数		50	50	50	50
腫瘍数	良性	80	34	64	70
	悪性	17	13	25	20
総腫瘍数		97	47	89	90
担腫瘍動物数	良性	44	28	39	42
	悪性	14	12	21	19
担腫瘍動物総数		48	34	42	49
ラットあたりの腫瘍数		2.0	1.4	2.1	1.8

性別		雌			
投与群(ppm)		0	5	20	80
検査動物数		50	50	50	50
腫瘍数	良性	84	66	70	82
	悪性	13	24	19	20
総腫瘍数		97	90	89	102
担腫瘍動物数	良性	48	46	47	47
	悪性	11	21	17	14
担腫瘍動物総数		50	48	48	47
ラットあたりの腫瘍数		1.9	1.9	1.9	2.2

有意差なし (Fisher's 直接確率検定)

雌雄とも、いずれの投与群にも検体投与によると考えられる腫瘍の増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、80 ppm 投与群雄で肝細胞空胞化（脂肪化）が、同群雌で肝細胞小増殖巣が増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm [雄：0.9 mg/kg/日（換算値；0.8 mg/kg/日）、雌：1.3 mg/kg/日（換算値；1.2 mg/kg/日）] と判断される。

また、催腫瘍性は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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-1 非腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間				24ヶ月間投与終了後				途中死亡・切迫殺					
	投与群(ppm)	0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80		
検 査 動 物 数	雄	50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17		
	雌	50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14		
副 腎	(検査組織数)	雄	(50)	(9)	(26)	(50)	(35)	(2)	(3)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(40)	(35)	(50)	(30)	(20)	(13)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	限局性過形成	雄	10	2	9	12	9	1	0	10	1	1	↑9	2	
		雌	8	14	14	9	7	9	4	7	1	5	↑10	2	
顎下リンパ節	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(22)	(50)	(35)	(0)	(0)	(33)	(15)	(7)	(22)	(17)	
		雌	(50)	(20)	(22)	(50)	(30)	(0)	(0)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	充 血	雄	8	2	3	4	7	0	0	3	1	2	3	1	
		雌	4	9	5	7	1	0	0	3	3	↑9	5	4	
精巢上体	(検査組織数)	雄	(50)	(8)	(26)	(50)	(35)	(1)	(3)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
	無精子	雄	14	3	6	↓6	11	1	3	↓3	3	2	3	3	
腎 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	尿 結 石	雄	3	1	6	5	2	1	5	4	1	0	1	1	
		雌	13	↑30	↑31	14	10	↑21	↑18	10	3	↑9	↑13	4	
	う っ 血	雄	10	↓3	17	8	0	0	0	0	10	3	17	8	
		雌	12	12	15	9	0	0	0	0	12	12	15	9	
	尿路上皮過形成	雄	8	4	10	5	8	↓2	7	↑0	0	2	3	↑5	
		雌	15	14	16	↓7	10	9	12	↓4	5	5	4	3	
	肝 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
			雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
変異肝細胞小増殖巣*		雄	19	19	21	17	16	19	16	15	3	0	5	2	
		雌	8	8	6	↑17	8	7	5	14	0	1	1	3	
混合型肝細胞小増殖巣		雄	7	14	13	8	6	14	10	8	1	0	3	0	
		雌	4	4	1	8	4	4	0	7	0	0	1	1	
好塩基性肝細胞小増殖巣		雄	3	1	2	4	3	1	2	3	0	0	0	1	
		雌	3	2	2	9	3	1	1	7	0	1	1	2	
肝細胞空胞化		雄	7	12	11	↑18	4	12	7	↑14	3	0	4	4	
		雌	11	6	11	10	3	3	3	4	8	3	8	6	

Fisherの直接確率検定法：↑↓；p<0.05、↑↓；p<0.01

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

\*肝変異細胞小増殖巣がみられた動物の総数



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-2 非腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間				24 ヶ 月 間 投 与 終 了 後				途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺				
	投 与 群 (ppm)	0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80	
検 査 動 物 数	雄	50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17	
	雌	50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14	
肝 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	限局性肝細胞過形成	雄	4	4	7	4	4	4	5	4	0	0	2	0
		雌	6	3	3	1	6	2	3	↓ 1	0	1	0	0
	円形細胞浸潤	雄	18	27	21	18	17	27	14	16	1	0	7	2
		雌	17	15	26	↓ 8	15	8	18	↑ 7	2	7	↑ 8	1
	うっ血	雄	13	↓ 5	20	12	1	0	0	0	12	5	20	12
		雌	13	14	13	9	0	0	0	0	13	14	13	9
	胆管増生	雄	1	↑ 7	3	4	1	7	1	3	0	0	2	1
		雌	4	5	4	3	4	4	2	2	0	1	2	1
肝臓 (脂肪染色)	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	びまん性肝細胞脂肪化	雄	3	2	1	8	1	0	0	3	2	2	1	5
雌		1	0	2	2	0	0	1	1	1	0	1	1	
肺	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	うっ血	雄	14	9	↑ 26	15	3	3	4	3	11	6	22	12
		雌	17	15	18	9	1	0	1	1	16	15	17	8
肺胞内大食細胞集簇	雄	5	↓ 0	3	4	3	0	3	2	2	0	0	2	
	雌	1	1	2	0	1	0	2	0	0	1	0	0	
前立腺	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(26)	(50)	(35)	(0)	(4)	(33)	(15)	(7)	(22)	(17)
	前立腺炎	雄	15	0	8	10	12	0	2	↓ 4	3	0	6	6
精囊	(検査組織数)	雄	(50)	(9)	(25)	(50)	(35)	(2)	(3)	(33)	(15)	(7)	(22)	(17)
	萎縮	雄	4	4	4	9	2	2	2	1	2	2	2	↑ 8

Fisherの直接確率検定法：↑↓；p<0.05、↑↑；p<0.01

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-3 非腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間				24ヶ月間投与終了後				途中死亡・切迫殺				
	投与群(ppm)	0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80	
検 査 動 物 数	雄	50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17	
	雌	50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14	
脊 髄	(検査組織数)	雄	(50)	( 7)	(23)	(50)	(35)	( 0)	( 0)	(33)	(15)	( 7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(20)	(22)	(50)	(30)	( 0)	( 0)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	神経根神経線維変性	雄	25	0	6	21	25	0	0	18	0	0	↑ 6	3
		雌	21	4	6	21	20	0	0	19	1	4	6	2
脾 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(49)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	( 7)	(23)	(16)
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	赤芽球系造血亢進	雄	25	18	19	27	16	13	8	17	9	5	11	10
		雌	23	20	25	26	17	↓ 8	13	19	6	12	12	7
胃	(検査組織数)	雄	(50)	( 9)	(25)	(50)	(35)	( 2)	( 2)	(33)	(15)	( 7)	(23)	(17)
		雌	(49)	(23)	(23)	(50)	(30)	( 3)	( 2)	(36)	(19)	(20)	(21)	(14)
	粘膜上皮渦形成	雄	0	1	0	↑ 5	0	1	0	1	0	0	0	4
		雌	0	2	2	1	0	1	0	0	0	1	2	1

Fisherの直接確率検定法：↑ ↓ ; p<0.05

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				24ヶ月間投与終了後				途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺			
	投与群(ppm)		0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80
検 査 動 物 数	雄		50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17
	雌		50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14
脂 肪 膵	(検査組織数)	雄	( 1)	( 2)	( 3)	( 1)	( 1)	( 1)	( 2)	( 1)	( 0)	( 1)	( 1)	( 0)
		雌	( 2)	( 0)	( 0)	( 1)	( 2)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 1)
	脂肪腫 (良性)	雄	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		雌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
副 腎	(検査組織数)	雄	(50)	( 9)	(26)	(50)	(35)	( 2)	( 3)	(33)	(15)	( 7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(40)	(35)	(50)	(30)	(20)	(13)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	褐色細胞腫 (良性)	雄	13	0	11	14	10	0	2	11	3	0	9	3
		雌	5	2	4	5	4	0	1	5	1	2	3	0
	皮質腺腫 (良性)	雄	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		雌	4	3	2	4	3	3	1	1	1	0	1	3
	悪性褐色細胞腫 (悪性)	雄	1	1	3	1	1	1	2	0	0	0	1	1
		雌	0	1	2	1	0	0	0	1	0	1	2	0
体 腔	(検査例数)	雄	( 2)	( 1)	( 3)	( 2)	( 0)	( 1)	( 1)	( 0)	( 2)	( 0)	( 2)	( 2)
		雌	( 0)	( 2)	( 1)	( 0)	( 0)	( 1)	( 1)	( 0)	( 0)	( 1)	( 0)	( 0)
	肉 腫 (悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		雌	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	中皮腫 (悪性)	雄	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (悪性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	(検査組織数)	雄	(50)	( 9)	(24)	(50)	(35)	( 2)	( 1)	(33)	(15)	( 7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(27)	(33)	(50)	(30)	( 7)	(11)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	顆粒細胞腫 (良性)	雄	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	希突起細胞腫 (良性)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定法による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				24ヶ月間投与終了後				途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺			
	投与群(ppm)		0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80
検 査 動 物 数	雄		50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17
	雌		50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14
心 臓	(検査組織数)	雄	(48)	(9)	(24)	(50)	(33)	(2)	(1)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(19)	(23)	(50)	(30)	(0)	(1)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)
	心内膜肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
血 液 リン パ 細 網 系	(検査例数)	雄	(50)	(11)	(28)	(50)	(35)	(4)	(5)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(25)	(25)	(50)	(30)	(5)	(3)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	悪性リンパ腫 (悪性)	雄	7	4	7	10	5	4	5	3	2	0	2	7
		雌	3	10	4	6	2	5	3	5	1	5	1	1
	線維性組織球腫 (悪性)	雄	2	2	1	0	0	0	0	0	2	2	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄性白血病 (悪性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回 腸	(検査組織数)	雄	(50)	(6)	(21)	(47)	(35)	(0)	(0)	(33)	(15)	(6)	(21)	(14)
		雌	(49)	(19)	(22)	(50)	(30)	(0)	(0)	(36)	(19)	(19)	(22)	(14)
	平滑筋肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	脂肪腫様腫瘍 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
肝 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	肝細胞腺腫 (良性)	雄	1	3	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定法：による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				24ヶ月間投与終了後				途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺				
	投与群(ppm)		0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80	
検 査 動 物 数	雄		50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17	
	雌		50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14	
肝 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(50)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	胆管腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肝細胞癌 (悪性)	雄	1	1	2	2	0	1	0	1	1	0	2	1	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	胆管癌 (悪性)	雄	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	乳 腺	(検査組織数)	雄	(6)	(1)	(5)	(4)	(4)	(0)	(1)	(4)	(2)	(1)	(4)	(0)
			雌	(50)	(30)	(31)	(50)	(30)	(11)	(9)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)
線維腺腫 (良性)		雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	9	11	12	14	6	8	4	12	3	3	8	2	
腺 腫 (良性)		雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
腺 癌 (悪性)		雄	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		雌	3	6	5	8	2	4	4	4	1	2	1	4	
腸 間 膜 リ ン 巴 節	(検査組織数)	雄	(50)	(8)	(24)	(50)	(35)	(1)	(1)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(19)	(22)	(50)	(30)	(0)	(0)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)	
	血管腫 (良性)	雄	4	1	2	4	2	1	1	2	2	0	1	2	
		雌	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
卵 巣	(検査組織数)	雌	(50)	(20)	(30)	(50)	(30)	(0)	(8)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	顆粒膜莢膜細胞腫 (良性)	雌	3	0	0	2	3	0	0	2	0	0	0	0	
	黄体腫 (良性)	雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定法による有意差なし。

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期		全投与期間				24ヶ月間投与終了後				途中死亡・切迫殺			
	投与群(ppm)		0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80
検査動物数	雄		50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17
	雌		50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14
卵巣	(検査組織数)	雌	(50)	(20)	(30)	(50)	(30)	(0)	(8)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	悪性顆粒膜莢膜細胞腫(悪性)	雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓	(検査組織数)	雄	(50)	(11)	(23)	(50)	(35)	(4)	(5)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(22)	(24)	(50)	(30)	(2)	(2)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	外分泌腺腺腫(良性)	雄	4	3	4	3	4	3	3	3	0	0	1	0
		雌	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	島細胞腺腫(良性)	雄	1	1	2	2	1	1	1	2	0	0	1	0
		雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	外分泌腺細胞癌(悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞癌(悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	(検査組織数)	雄	(50)	(19)	(31)	(50)	(35)	(12)	(8)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(46)	(47)	(50)	(30)	(26)	(25)	(36)	(20)	(20)	(23)	(14)
	腺腫(良性)	雄	20	11	13	16	18	10	5	13	2	1	8	3
		雌	45	44	45	43	29	26	24	31	16	18	21	12
唾液腺	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(22)	(50)	(35)	(0)	(0)	(33)	(15)	(7)	(22)	(17)
		雌	(50)	(20)	(22)	(50)	(30)	(0)	(0)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
	腺癌(悪性)	雄	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(24)	(50)	(35)	(0)	(1)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
		雌	(50)	(19)	(22)	(50)	(30)	(0)	(0)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)
	血管腫(良性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-5 腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期		全投与期間				24ヶ月間投与終了後				途中死亡・切迫殺				
	投与群(ppm)		0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80	
検査動物数	雄		50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17	
	雌		50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14	
骨格筋	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(24)	(50)	(35)	(0)	(1)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(19)	(22)	(50)	(30)	(0)	(0)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)	
	多形細胞肉腫 (悪性)	雄	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	横紋筋肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫 (悪性)	雄	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	(検査組織数)	雄	(50)	(21)	(32)	(50)	(35)	(14)	(9)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)
			雌	(50)	(21)	(24)	(50)	(30)	(2)	(2)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)
		脂肪腫 (良性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維腫 (良性)		雄	1	1	2	0	1	1	1	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	
扁平上皮乳頭腫 (良性)		雄	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮脂腺腺腫 (良性)		雄	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
角化棘細胞腫 (良性)		雄	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
毛嚢上皮腫 (良性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
線維肉腫 (良性)	雄	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	3	0		
	雌	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0		
皮脂腺癌 (悪性)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定法による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-6 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				24 ヶ 月 間 投 与 終 了 後				途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺				
	投 与 群 (ppm)		0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80	
検 査 動 物 数	雄		50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17	
	雌		50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14	
皮 膚	(検査組織数)	雄	(50)	(21)	(32)	(50)	(35)	(14)	(9)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(21)	(24)	(50)	(30)	(2)	(2)	(36)	(20)	(19)	(22)	(14)	
	扁平上皮癌 (悪性)	雄	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	線維粘液肉腫 (悪性)	雄	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肉 腫 (悪性)	雄	0	1	3	0	0	1	1	0	0	0	2	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脾 臓	(検査組織数)	雄	(50)	(50)	(50)	(49)	(35)	(43)	(27)	(33)	(15)	(7)	(23)	(16)
			雌	(50)	(50)	(50)	(50)	(30)	(30)	(28)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
脂肪腫 (良性)		雄	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (悪性)		雄	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
精 巢	(検査組織数)	雌	(50)	(22)	(39)	(50)	(35)	(15)	(16)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
	間細胞腫 (良性)	雌	24	10	21	19	19	9	14	15	5	1	7	4	
胸 腺	(検査組織数)	雄	(46)	(10)	(25)	(46)	(33)	(3)	(4)	(30)	(13)	(7)	(21)	(16)	
		雌	(50)	(24)	(23)	(49)	(30)	(6)	(4)	(35)	(20)	(18)	(19)	(14)	
	脂肪腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
甲 状 腺	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(24)	(50)	(35)	(0)	(1)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(20)	(23)	(50)	(30)	(0)	(1)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	C細胞腺腫 (良性)	雄	8	1	2	8	5	0	1	6	3	1	1	2	
		雌	8	5	3	9	5	0	1	8	3	5	2	1	

Fisherの直接確率検定法による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-7 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間				24ヶ月間投与終了後				途中死亡・切迫殺					
	投与群(ppm)	0	5	20	80	0	5	20	80	0	5	20	80		
検 査 動 物 数	雄	50	50	50	50	35	43	27	33	15	7	23	17		
	雌	50	50	50	50	30	30	28	36	20	20	22	14		
甲 状 腺	(検査組織数)	雄	(50)	(7)	(24)	(50)	(35)	(0)	(1)	(33)	(15)	(7)	(23)	(17)	
		雌	(50)	(20)	(23)	(50)	(30)	(0)	(1)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)	
	濾胞細胞腺腫 (良性)	雄	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	
		雌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	C細胞癌 (悪性)	雄	0	1	0	2	0	0	0	1	0	1	0	1	
		雌	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	濾胞細胞腺癌 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2	
	子 宮	(検査組織数)	雌	(50)	(28)	(31)	(50)	(30)	(8)	(9)	(36)	(20)	(20)	(22)	(14)
		平滑筋腫 (良性)	雌	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
リンパ血管腫 (良性)		雌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
平滑筋肉腫 (良性)		雌	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
間質肉腫 (悪性)		雌	0	3	6	0	0	1	1	0	0	2	↑ 5	0	
扁平上皮癌 (悪性)		雌	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定法：↑；p<0.05

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから、統計学的解析は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.23)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ) /  
EPL Scientific Limited\* (イギリス)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

試験動物： B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> マウス、  
1 群雌雄各 60 匹、開始時 50 日齢、平均体重；雄 23.3 g、雌 18.7 g、  
各群の動物を主群 (雌雄各 50 匹) および衛星群 (雌雄各 10 匹) に分けた。

主群および衛星群はそれぞれ 78 週間および 52 週間投与終了後に屠殺した。

試験期間： 18 ヶ月間 (1986 年 4 月 23 日～1987 年 11 月 5 日)

投与方法： 検体を 0、5、20、80 および 320 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、18 ヶ月間  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 2 回調製した。給餌用調製飼料は最  
長 2 日間隔で交換した。

投与量設定根拠；

---

\* 本試験において EPL は病理標本鏡検ならびに病理報告書作成を担当。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；主群ならびに衛星群の全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

全期間を通して、投与に起因するような毒性症状は認められなかった。

次表に各群の投与終了時の死亡率(%)を示す。

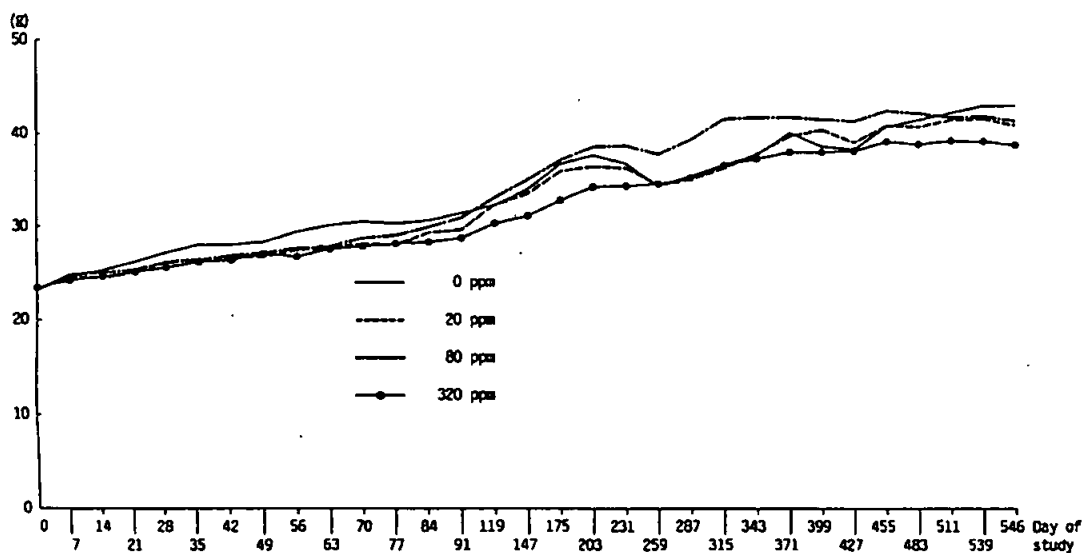
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与量 (ppm)			0	20	80	320
死亡率 (%)	主 群	雄	( 0 )	( 2 )	( 4 )	( 0 )
		雌	( 2 )	( 0 )	( 0 )	( 4 )
	衛星群	雄	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )
		雌	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )

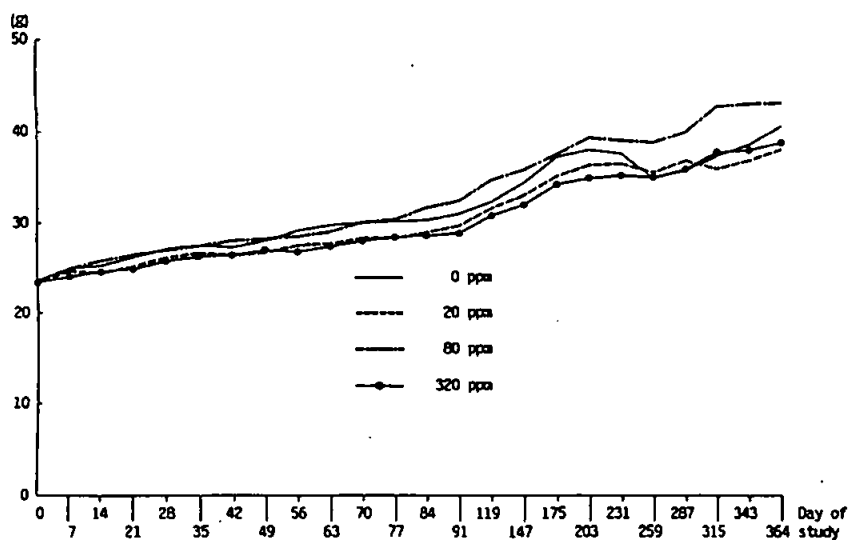
雌雄ともいずれの投与群にも検体投与による死亡率への影響はなかった、

体重変化； 投与開始後 13 週時までは毎週 1 回、以後は 4 週に 1 回の頻度で主群および衛星群の全動物の体重を測定した。

主群雄の体重変化；

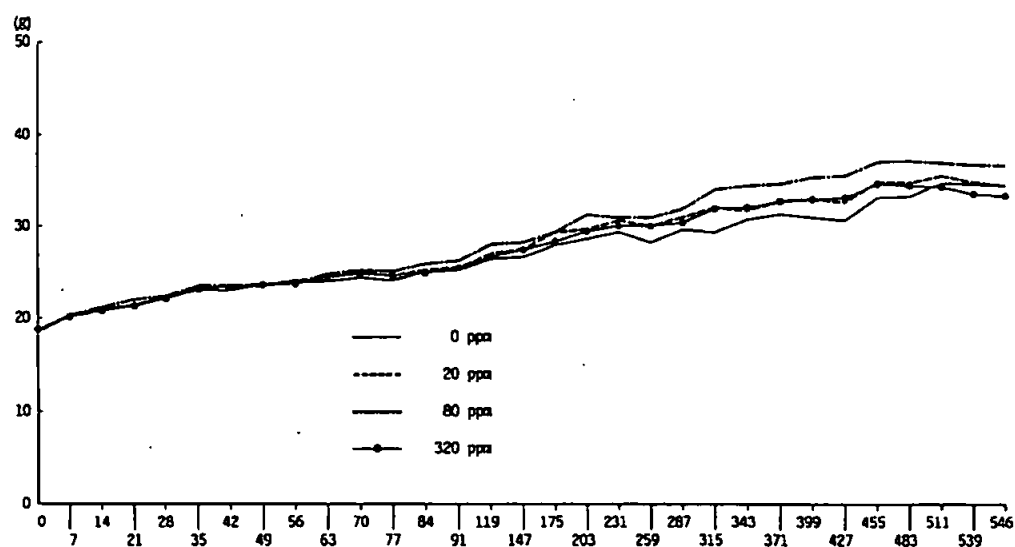


衛星群雄の体重変化；

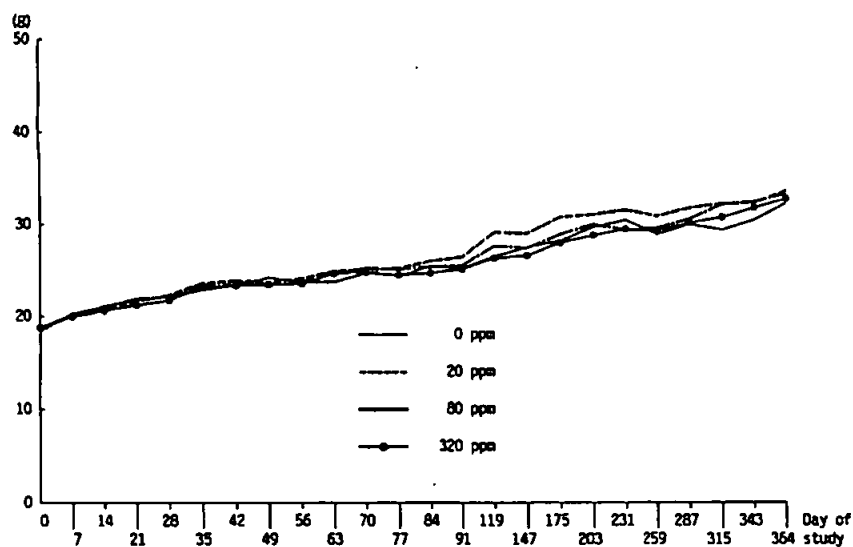


本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

主群雌の体重変化；



衛星群雌の体重変化；



体重および体重増加量については、全投与群雌雄ともに投与期間を通して対照群と比較して有意な変化（Dunnett の検定）が散見され、雄は僅かに低値、雌は僅かに高値を示した。しかし、体重および体重増加量の変化には、雌雄とも用量相関性が認められず、また雌雄で逆方向に変動していることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

摂餌量； 投与開始後 13 週時までは毎週 1 回、以後は 4 週間に 1 回の頻度で主群および衛星群の全動物の摂餌量を測定した。

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

食餌効率； 上記の体重および摂餌量から、各測定日ごとに食餌効率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

検体摂取量；摂餌量および設定濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日)、および飼料中の被験物質の濃度管理分析結果に基づき補正した同値を次表に示す。

投与量(ppm)		20 ppm		80 ppm		320 ppm	
		A	B	A	B	A	B
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4	4	16	14	70	63
	雌	6	5	22	20	96	86

(注) A：設定濃度に基づく値\*。

B：濃度管理分析結果より 10%減とした値。

血液学的検査；投与後 12 ヶ月時（衛星群）の全例および 18 ヶ月時（主群）の全生存動物、さらに試験途中の切迫殺動物について白血球型別百分率を測定した。

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

臓器重量；投与 12 ヶ月後に衛生群の全動物を、投与 18 ヶ月後に主群の全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、肝、腎、副腎および精巣の重量を測定した。

対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を次頁の表に示す。

---

\* 申請者注：この値は以下の方法により申請者が算出したものである。

119 日以降 539 日迄の 4 週間間隔の値を 4 倍して 1 週間ごとの値に補正し、これと 13 週目迄と 78 週の各週の値を合計して 78 (週) で除して総平均を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

群	臓器	性別	雄		
		投与量 (ppm)	20	80	320
主群	肝	絶対重量			↑ 115
		比重量			↑ 123
	腎	絶対重量	↓ 92	↓ 88	↓ 85
		比重量		↓ 91	↓ 92
	副腎	絶対重量			
		比重量			↑ 114
	脳	絶対重量			
		比重量	↑ 106		↑ 110
精巣	絶対重量				
	比重量			↑ 109	
衛星群	肝	絶対重量			↑ 120
		比重量			↑ 124
	腎	絶対重量	↓ 90		↓ 89
		比重量		↓ 88	
	精巣	絶対重量			
		比重量	↑ 117		

群	臓器	性別	雌		
		投与量 (ppm)	20	80	320
主群	肝	絶対重量		↑ 111	↑ 125
		比重量			↑ 126
	腎	絶対重量	↑ 102	↑ 102	↑ 107
		比重量			↑ 107
衛星群	肝	絶対重量		↑ 112	↑ 123
		比重量			↑ 121
	腎	絶対重量			
		比重量			

分散分析および Dunnett 検定：↑↓；p<0.05、↑↓；p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与の影響としては、320ppm 投与群雌雄（主群および衛星群）の肝絶対および比重量、また同投与群雌（主群）の腎絶対および比重量が対照群と比べて有意に増加した。さらに、同投与群雄（衛星群）の腎絶対重量および 80ppm 以上投与群雄（主群）の腎絶対および比重量に有意な減少がみられ、320ppm 投与群雌（主群）に腎絶対および比重量の有意な高値が認められた。

その他の散見された変化は、用量相関性がないことから毒性学的に意義のない変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

剖 見； 主群ならびに衛星群の全動物を対象として、剖見を行った。

対照群と比較し、統計学的有意差のみられた所見を次頁の表に示す。

臓器	投 与 群		0 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm	
	所 見	群					
肝	限局性退色 ／腫瘍	主 群	雄	14/50	16/50	23/50 ↑	19/50
			雌	4/50	5/50	5/50	19/50 ♂
		衛 星 群	雄	0/10	0/10	1/10	3/10
			雌	0/10	1/10	0/10	0/10
		合 計	雄	14/60	14/60	24/60 ↑	22/60
			雌	4/60	6/60	5/60	19/60 ♂

Fisher の直接確率計算法：↑；P<0.05、♂；P<0.01

320 ppm 群雌雄および 80 ppm 群雄において、肝の限局性退色あるいは腫瘍の発生頻度が増加した。

病理組織学的検査；主群、衛星群とも、対照群および高用量群（320 ppm）の全動物を対象として、重量測定臓器（脳、肝、腎、副腎および精巣）を含め、下垂体、甲状腺／上皮小体、胸腺、気管、肺、心、大動脈、胆のう、唾液腺、脾、膵、卵巣、子宮、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、前立腺／精巣上体／精のう、乳腺（雌のみ）、皮膚、骨格筋、坐骨神経、脊髄、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄）、膝関節、眼球および肉眼的病変部の病理標本を作製し、鏡検した。中間用量群（20 および 80 ppm）については、肝、腎、肺、脾、膀胱および肉眼的病変部についてのみ病理組織学的検査を実施した。ただし、投与期間中の死亡・切迫殺動物については前述の全臓器・組織の検査を行った。

#### 〔非腫瘍性病変〕

対照群と比較して、統計学的有意差のみられた病変の種類ならびにその発生数を表 1 に示す。

320 ppm 投与群雌雄の主および衛星群において、肝の小葉中心性肝細胞脂肪化および脾のヘモジデリン沈着と髄外造血亢進が有意に増加した。

同投与群雌では、主群で肝細胞小増殖巣（好塩基性細胞）および卵巣の卵胞嚢胞が有意に増加し、主および衛星群で膀胱の粘膜リポスチン沈着が有意に増加した。

80 ppm 投与群では、雄の衛星群で肝の小葉中心性肝細胞脂肪化および脾のヘモジデリン沈着が有意に増加した。同投与群雌では、有意差はないが、主群で膀胱の粘膜リポスチン沈着が増加した。

これらの変化は、検体投与の影響であると考えられた。

主群の 320ppm 投与群雌において間脳石灰沈着の有意な増加がみられた。この所見は、試験に用いた系統のマウスの対照群によく見られるものである。ただ



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

し病理標本作製において、大脳皮質の被殻を含むよう適切に切り出された標本作製することが前提となる。本試験では、対照群の雌において、被殻を含む病理切片が少なかったことに起因する毒性学的意義のない変動と考えられた。その他、有意な低値が散見されたが、検体投与による毒性を示すと考えられるものはなかった。

〔腫瘍性病変〕

腫瘍性病変の発生頻度を表 2 に示す。

1 個以上の肝細胞増殖性病変を有していた動物数を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320
検査動物数		50 (10)	50 (10)	50 (10)	50 (10)	50 (10)	50 (10)	50 (10)	50 (10)
腺 腫		7	5	12 (1)	10 (1)	3	0	1	7
腺 癌		3	2	2	2	0	1	1	0
担腫瘍動物数		10	7	14 (1)	12 (1)	3	1	2	7
肝細胞 小増殖巣	好塩基性	9	5	10	4	1	3	4	13
	好酸性	0	1	1	0	0	0	0	1
	明細胞型	0	2	0	0	0	0	0	0

(注) 括弧内の数字は 52 週間投与終了後の途中計画殺動物

320 ppm 投与群雌において肝細胞腺腫の発生頻度がわずかに増加した。Fisher の直接確率計算法では有意差はみられなかった ( $p=0.159$ ) が、Cochran Armitage 法では陽性傾向が認められた ( $p=0.0475$ )。

肝細胞がんはいずれの投与群においても増加しなかった。肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞) は上記の両手法で有意に増加した。本変化は雌マウスに対して発癌性が陽性であることを示すものではない。

主および衛星群における腫瘍総数、担腫瘍動物数およびマウスあたりの腫瘍数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

性別	雄				雌				
投与量(ppm)	0	20	80	320	0	20	80	320	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	良性	10	16	20	12	17	6	7	21
	悪性	2	5	3	4	3	5	4	3
総腫瘍数	16	12	21	23	20	11	11	24	
担腫瘍動物数	良性	10	16	18	11	16	5	7	17
	悪性	2	5	3	4	3	5	4	3
担腫瘍動物総数	15	12	20	20	19	9	11	20	
マウスあたりの腫瘍数	1.1	1.0	1.1	1.2	1.1	1.2	1.0	1.2	

以上の結果から、本剤の飼料混入投与によるマウスにおける発がん性試験で、検体投与に関連したと思われる変化は、320 ppm 投与群雌雄における肝および腎重量の有意な変動、限局性退色/腫瘍の発生頻度増加、肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪化および脾臓のヘモジデリン沈着と髄外造血亢進の発生頻度の増加、さらに 320ppm 投与群雌における肝細胞小増殖巣（好塩基性細胞）、膀胱の粘膜リポスチン沈着の増加および卵巣の卵胞嚢胞の増加、80 ppm 投与群雄における腎重量低下、肝の限局性退色部/腫瘍の発生頻度増加、肝の小葉中心性脂肪化および脾のヘモジデリン沈着の発生頻度の増加、雌における膀胱の粘膜リポスチン沈着の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm〔雄：4 mg/kg/日（換算値；4mg/kg/日）、雌：6 mg/kg/日（5 mg/kg/日）〕と判断される。

また、催腫瘍性は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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-1 非腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期		全投与期間				52週間投与終了後				78週間投与終了後			
	投与群(ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検査動物数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
肝臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	雄	4	9	5	10	0	0	0	0	4	9	5	10
		雌	1	3	4	↑13	0	0	0	0	1	3	4	↑13
	小葉中心性 肝細胞脂肪化	雄	14	7	20	↑59	0	1	↑7	↑10	14	↓6	13	↑49
		雌	0	0	0	↑33	0	0	0	3	0	0	0	↑30
腎臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)
	限局性尿管 脂肪沈着	雄	57	↓47	↓4	↓0	7	4	↓0	↓0	50	↓43	↓4	↓0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性単核 細胞浸潤	雄	18	13	↓2	↓2	1	0	0	0	17	13	↓2	↓2
		雌	16	13	12	↓7	0	0	0	0	16	13	12	↓7
膀胱	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)
	粘膜リポ フスチン沈着	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	4	↑57	0	0	0	↑8	0	0	4	↑49
脾臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(59)	(60)	(59)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(49)	(50)	(49)	(49)
	髄外造血亢進	雄	2	6	5	↑13	0	0	0	1	2	6	5	↑12
		雌	1	4	1	↑24	0	0	0	↑6	1	4	1	↑18

Fisherの直接確率計算法：↑↓；p<0.05、↑↓；p<0.01

※「78週間投与終了後」の結果には、52~72週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-2 非腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後				
	投 与 群 (ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320	
検 査 動 物 数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
脾 臓 (続 ぎ)	(検 査 組 織 数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)	
		雌	(59)	(60)	(59)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(49)	(50)	(49)	(49)	
	ヘ モ ジ デ リ ン 沈 着	軽 微	雄	3	7	↑11	↑14	0	2	2	0	3	5	↑9	↑14
			雌	13	13	10	↓2	4	↓0	1	↓0	9	13	9	↓2
		軽 度	雄	0	0	2	↑32	0	0	2	↑6	0	0	0	↑26
			雌	26	26	18	↓2	2	4	1	1	24	22	17	↓1
		中 等 度	雄	0	0	1	↑14	0	0	0	↑4	0	0	1	↑10
			雌	16	20	26	11	4	6	8	5	12	14	18	6
		顕 著	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	3	1	5	↑34	0	0	0	↑4	3	1	5	↑30
		重 度	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	0	0	0	↑10	0	0	0	0	0	0	0	↑10
		合 計	雄	3	7	↑14	↑60	0	2	↑4	↑10	3	5	↑10	↑50
			雌	58	60	59	59	10	10	10	10	48	50	49	49

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

※「78 週間投与終了後」の結果には、52~72 週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-3 非腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後				
	投 与 群 (ppm)	0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320	
検 査 動 物 数	雄	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
	雌	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
脳	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(3)	(50)
		雌	(60)	(0)	(0)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(50)
	間脳石灰沈着	雄	29	0	2	36	5	0	0	4	24	0	2	22
		雌	25	0	0	↑39	5	0	0	4	20	0	0	↑35
腸間膜リンパ節	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(3)	(50)
		雌	(60)	(0)	(0)	(59)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(49)
	赤血球貧食	雄	13	0	0	↓2	0	0	0	0	13	0	0	↓2
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸 腺	(検査組織数)	雄	(54)	(0)	(2)	(53)	(10)	(0)	(0)	(8)	(44)	(0)	(2)	(45)
		雌	(55)	(0)	(0)	(51)	(10)	(0)	(0)	(9)	(45)	(0)	(0)	(42)
	退 縮	雄	44	0	2	37	0	0	0	1	44	0	2	↓36
		雌	40	0	0	37	1	0	0	0	39	0	0	37
甲 状 腺	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(3)	(50)
		雌	(60)	(0)	(0)	(59)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(49)
	濾胞嚢胞化	雄	12	0	0	9	0	0	0	0	12	0	0	9
		雌	6	0	0	1	0	0	0	1	6	0	0	↓0
上 皮 小 体	(検査組織数)	雄	(43)	(0)	(3)	(52)	(6)	(0)	(0)	(7)	(37)	(0)	(3)	(45)
		雌	(47)	(0)	(0)	(51)	(6)	(0)	(0)	(9)	(41)	(0)	(0)	(42)
	のう胞	雄	0	0	0	↑5	0	0	0	0	0	0	0	↑5
		雌	5	0	0	1	0	0	0	0	5	0	0	1

Fisherの直接確率計算法：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78週間投与終了後」の結果には、52～72週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1-4 非腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後			
	投 与 群 (ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検 査 動 物 数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
卵 巢	(検査組織数)	雌	(60)	(51)	(48)	(59)	(10)	( 1)	( 0)	(10)	(50)	(50)	(48)	(49)
	卵胞のう胞化	雌	26	19	30	↑39	3	0	0	4	23	19	30	↑35

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

※「78 週間投与終了後」の結果には、52~72 週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期		全投与期間				52週間投与終了後				78週間投与終了後			
	投与群(ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検査動物数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
副腎	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(3)	(50)
		雌	(60)	(0)	(0)	(59)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(49)
	褐色細胞腫 (良性)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髓(大腿骨)	(検査組織数)	雄	(60)	(10)	(10)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(50)
		雌	(60)	(10)	(10)	(59)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(49)
	組織球系細胞肉腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)
	肝細胞腺腫 (良性)	雄	7	5	13	11	0	0	1	1	7	5	12	10
		雌	3	0	1	7	0	0	0	0	3	0	1	7
肝細胞癌 (良性)	雄	3	2	2	2	0	0	0	0	3	2	2	2	
	雌	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78週間投与終了後」の結果には、52~72週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後				
	投 与 群 (ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320	
検 査 動 物 数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
肝 臓 (続 き)	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)	
		雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)	
	血管腫 (良性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (悪性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	組織球系細胞肉腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	2	
	肺	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
			雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		気管支/肺胞過形 成巣 (良性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
			雌	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
腺 腫 (良性)		雄	3	4	3	1	0	1	0	0	3	3	3	1	
		雌	1	3	2	0	0	0	0	0	1	3	2	0	
悪性リンパ腫 (悪性、多発性)		雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher の直接確率計算法による有意差なし。

※「78 週間投与終了後」の結果には、52~72 週までの死亡例を含んでいる。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後			
	投 与 群 (ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検 査 動 物 数	雄	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
	雌	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
リンパ節 (腸間膜)	(検査組織数)	雄	(60)	( 0)	( 3)	(60)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 0)	( 3)	(50)
		雌	(60)	( 0)	( 0)	(59)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 0)	( 0)	(49)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節 (頸部)	(検査組織数)	雄	(59)	( 0)	( 3)	(60)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(49)	( 0)	( 3)	(50)
		雌	(60)	( 0)	( 0)	(59)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 0)	( 0)	(49)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
膵 臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(60)	(60)	(60)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(49)
	島細胞過形成 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
島細胞腺腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
下 垂 体	(検査組織数)	雄	(60)	( 0)	( 3)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	( 0)	( 3)	(50)
		雌	(60)	( 0)	( 0)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	( 0)	( 0)	(49)
	過形成巣 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	5	0	0	8	1	0	0	0	4	0	0	8
	腺 腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1

Fisher の直接確率計算法による有意差なし。

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78 週間投与終了後」の結果には、52~72 週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後			
	投 与 群 (ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検 査 動 物 数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
脾 臓	(検査組織数)	雄	(60)	(60)	(60)	(60)	(10)	(10)	(10)	(10)	(50)	(50)	(50)	(50)
		雌	(59)	(60)	(59)	(59)	(10)	(10)	(10)	(10)	(49)	(50)	(49)	(49)
	血管腫 (良性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
		雌	0	3	1	2	0	0	0	0	0	3	1	2
胸 腺	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(44)	(0)	(2)	(45)
		雌	(60)	(0)	(0)	(59)	(10)	(0)	(0)	(10)	(45)	(0)	(0)	(42)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
甲 状 腺	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(3)	(50)
		雌	(60)	(0)	(0)	(59)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(0)	(49)
	濾胞増殖 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺 腫 (良性)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
回 腸	(検査組織数)	雄	(60)	(0)	(3)	(60)	(10)	(0)	(0)	(10)	(50)	(0)	(3)	(50)
		雌	(59)	(0)	(0)	(58)	(10)	(0)	(0)	(10)	(49)	(0)	(0)	(48)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78 週間投与終了後」の結果には、52~72 週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-5 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後			
	投 与 群 (ppm)		0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検 査 動 物 数	雄		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
	雌		60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
空 腸	(検査組織数)	雄	(60)	( 0)	( 3)	(60)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 0)	( 3)	(50)
		雌	(59)	( 0)	( 0)	(59)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(49)	( 0)	( 0)	(49)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	(検査組織数)	雄	(60)	( 1)	( 3)	(60)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 1)	( 3)	(50)
		雌	(59)	( 6)	( 2)	(59)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(49)	( 6)	( 2)	(49)
	腺 腫 (良性)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精 巣	(検査組織数)	雄	(60)	( 1)	( 4)	(60)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 1)	( 4)	(50)
	間質細胞腫 (良性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
子 宮 頸	(検査組織数)	雌	(60)	(60)	(58)	(58)	(10)	( 1)	( 0)	(10)	(50)	(50)	(48)	(48)
	組織球系細胞肉腫 (悪性、多発性)	雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳 腺	(検査組織数)	雌	(60)	( 1)	( 0)	(60)	(10)	( 0)	( 0)	(10)	(50)	( 1)	( 0)	(50)
	腺 癌 (悪性)	雌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
卵 巣	(検査組織数)	雄	(60)	(51)	(48)	(59)	(10)	( 1)	( 0)	(10)	(50)	(50)	(48)	(49)
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78週間投与終了後」の結果には、52～72週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-6 腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期	全投与期間				52週間投与終了後				78週間投与終了後				
	投与群(ppm)	0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320	
検査動物数	雄	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
	雌	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50	
子宮	(検査組織数)	雌	(60)	(51)	(48)	(59)	(10)	(1)	(0)	(10)	(50)	(50)	(48)	(49)
	基底細胞過形成巣 (良性)	雌	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1
	マクライト過形成巣 (良性)	雌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋腫 (良性)	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	血管肉腫 (悪性)	雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	内膜間質ホリブ (良性)	雌	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1
	内膜腺腫様ホリブ (良性)	雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	内膜腺癌 (悪性)	雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球系細胞肉腫 (悪性、多発性)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性リンパ腫 (悪性、多発性)	雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
ハ ー ダ ー 腺	(検査組織数)	雄	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(3)
		雌	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(1)
	過形成巣 (良性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳頭状腺腫 (良性)	雄	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
雌		1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

ただし、  は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78週間投与終了後」の結果には、52～72週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2-7 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間				52 週 間 投 与 終 了 後				78 週 間 投 与 終 了 後			
	投 与 群 (ppm)	0	20	80	320	0	20	80	320	0	20	80	320
検 査 動 物 数	雄	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
	雌	60	60	60	60	10	10	10	10	50	50	50	50
骨 (その他)	(検査組織数)	雄	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		雌	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
	骨肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 (その他)	(検査組織数)	雄	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		雌	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
	血管肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Fisher の直接確率計算法による有意差なし。

ただし、 は検査組織数に問題があり対照群との比較が困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

※「78 週間投与終了後」の結果には、52~72 週までの死亡例を含んでいる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ ダゾメットのイヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料 No.24)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ) /  
PATCO-Experimental Pathology  
Consulting AG\* (スイス)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

試験動物： イヌ (ビーグル犬)、1 群雌雄各 6 頭 (7~9 ヶ月齢)  
平均体重 (投与開始時)： 雄 10.7 kg、雌 9.6 kg

試験期間： 12 ヶ月間 (1987 年 3 月 9 日~1988 年 3 月 23 日)

投与方法： 検体を 0、15、50 および 150 ppm の濃度で飼料に混入し、12 ヶ月間毎日摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に少なくとも 2 回調製し、毎日の給餌直前にこの混合物約 350 g を同量の水と混合し、ペースト状にしたものを与えた。給餌時間は 1 時間とした。

用量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

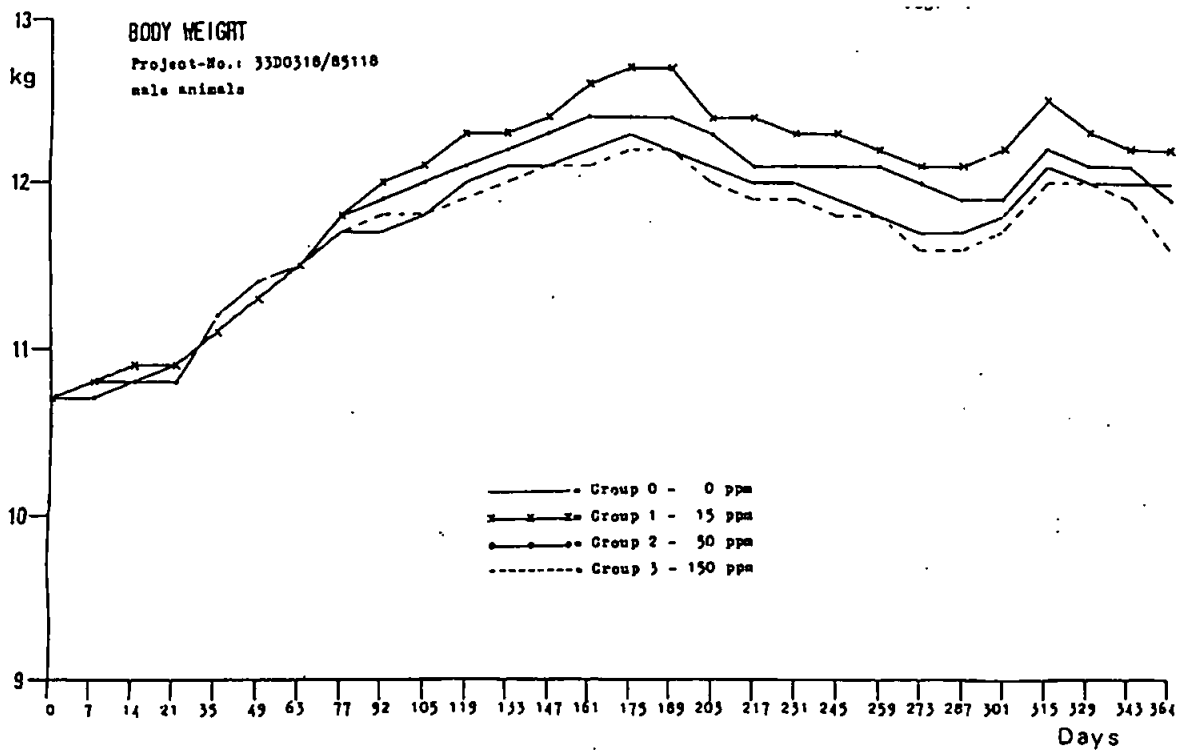
試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について、一般状態および生死を毎日 1 回（異常が認められた場合には数回）観察した。

全期間を通じて検体投与に関連づけられる異常はみられず、死亡例もなかった。

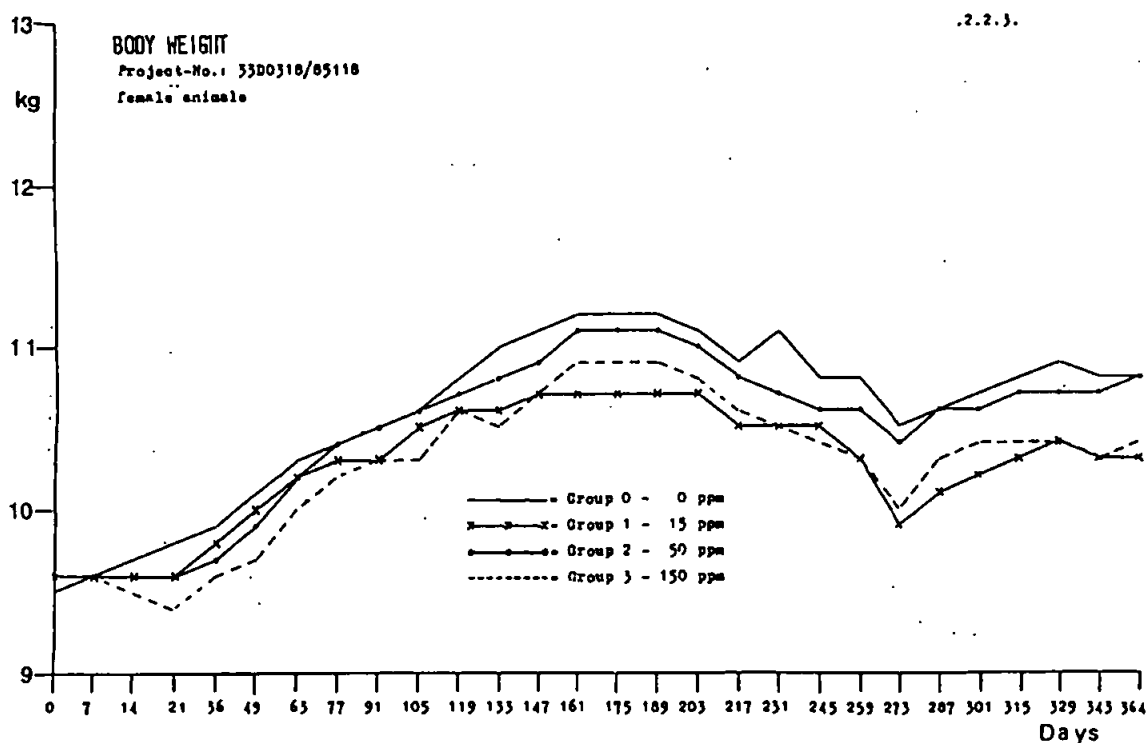
体重変化； 試験期間中 1 週間に 1 度、全動物の体重を測定した。

雄の体重変化；



\* 本試験において、PATCO は病理標本鏡検ならびに病理報告書作成を担当。

雌の体重変化；



150 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が観察され、特に雌の体重増加量は対照群と比べて有意に低下 (Kruskal-Wallis Anova+Mann-Whitney-U-Test  $p < 0.02$  ; 28、49、56 日、 $p < 0.05$  ; 70 日) し、投与開始から 10 週間までが顕著であった。

この有意な低下は主に 1 例の雌に起因するものであるが、検体投与に関連づけられる変化であると考えられた。

15 および 50 ppm 投与群には雌雄とも検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量； 給餌量と 1 時間後の飼料の残量から 1 日の摂餌量を毎日算出した。

150 ppm 投与群の雌で摂餌量の減少が観察された。この群の雌 1 例 (前述) は頻繁に食欲不振を示し、試験終了時には消瘦した。平均摂餌量については、この動物を含めた場合でも対照群との間に統計学的有意差は認められないが、この群の雌に観察された軽度の体重増加抑制、血液生化学的変化および病理組織学的検査の結果を考慮すれば、検体投与に関連する変化であると考えられる。

食餌効率； 4 週間に 1 度、群平均体重変化量と群平均摂餌量から算出した。

平均食餌効率は、各期間あるいは各群間でかなりのばらつきがみられたが、総平均食餌効率を比較した場合、投与群と対照群はおおむね同等であった。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検体摂取量；摂餌量および設定濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日)、および被験物質の飼料中の安定性の測定結果に基づく同値を次表に示す。

投与量(ppm)		15 ppm		50 ppm		150 ppm	
		A	B	A	B	A	B
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.4	0.3	1.5	1.2	4.5	3.6
	雌	0.5	0.4	1.7	1.4	5.0	4.0

(注) A：設定濃度に基づく値。

B：安定性の測定結果より 20%減\*とした値。

申請者注) イヌの試験における飼料中の被験物質安定性は、以下のように報告されている。

調製後経過時間	設定濃度に対する残存率 (%)
15 分	82.2
30 分	74.0
60 分	65.1

本試験遂行中の観察によれば、殆どのイヌは給餌後 10~15 分で摂取を完了した。従って、調製後給餌までの時間を考慮して補正値は設定濃度の 20%減とした。

血液学的検査；投与開始 3 日前および投与後 95 日 (13 週)、186 日 (26 週) および 366/368 日 (52 週) に絶食した全生存動物の前腕機側皮静脈より採血し、白血球数、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Hct)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球型別百分率および網状赤血球数、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) およびプロトロンビン時間 (PT) を測定した。

対照群に比し、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	項目	検査時期	投与前			13 週			26 週			52 週		
		投与群 ppm	15	50	150	15	50	150	15	50	150	15	50	150
雌	MCH											↑ 97		
	血小板数					(107)	(118)	↑ 128						
	PTT								(106)	(103)	↑ 114			

Mann-Whitney U Test : ↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.02

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

150ppm 投与群雌に有意差のある変化が散見されたが、MCH 及び PTT については用量相関性がみられないことから、検体投与との関連性はないものと考えられる。血小板は 13 週のみの変化であり、それ以降は変化がみられなかつ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

たことから、検体投与とは関連のない偶発的な変化であると考えられた。  
また、統計学的に有意ではないが、同投与群雄 1 例（動物番号 141）に貧血所見（赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少）が認められ、後述する血液生化学的検査の結果からも検体投与の影響であると考えられた。

15 および 50 ppm 投与群には、雌雄とも検体投与に伴う変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期に、全生存動物から採取した血液の血清を用いて、GPT、GOT、アルカリホスファターゼ（ALP）、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロールを測定した。

対照群に比べて、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	項目	検査時期	投 与 前			13 週			26 週			52 週		
		投与群 ppm	15	50	150	15	50	150	15	50	150	15	50	150
雄	ナトリウム							↓ 99						
	尿 素							↑ 117						
	血 糖								↑ 109		↑ 97			
	総蛋白				↑ 105									
雌	GOT							↑ 122						
	GPT									↑ 394				
	ALP					(125)	(127)	(128)	(121)	(110)	(378)	(116)	(93)	(348)
	塩 素					↓ 99		↑ 102						
	カリウム							↑ 115		↓ 91				
	クレアチニン											↓ 91		
	トリグリセリド				↑ 136								↑ 183	
	アルブミン							↓ 92						↓ 91
	コレステロール					↑ 120							↑ 130	

Mann-Whitney U Test : ↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.02

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

以上の変化の他に、統計学的に有意ではないものの 150 ppm 投与群の雌数例に ALP 活性の増加が認められた。これら酵素の変動は検体投与に関連した変化であると考えられ、肝への影響が推察された。また、同時にアルブミンの減少は肝への影響を示唆する所見であると思われる。

血液学的検査の項で貧血所見の認められた雄 1 例（動物番号 141）には、血液生化学的検査においても明らかな変化が認められた。すなわちプロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間の延長；ALP、GPT および GOT の増加；総ビリルビンおよびグロブリンの増加；アルブミンの減少。これらの変化は著しい肝障害と貧血に起因する変化であり、検体投与に関連した変化であ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ると考えられた。

15 および 50 ppm 投与群には雌雄とも検体投与に伴う変化はなかった。

尿 検 査 ; 投与開始 5 日前、投与後 93/92 日 (13 週)、184 日 (26 週) および 366/368 日 (52 週) に各動物の一晚の尿を採取した。各動物に約 500 mL の水を一晚与えた。尿量、窒素、pH、蛋白質、尿糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、血液、および比重を測定し、尿沈渣の鏡検を行った。

検体投与に関連する尿検査項目の変動は認められなかった。

眼 検 査 ; 投与開始前および投与終了時に、全動物について実施した。

検体投与群の動物で、投与開始前および投与終了時に、角膜の白濁が観察されたが、この変化は軽度であり、かつビーグル犬にはしばしば観察される変化であるため、この変化は偶発性変化と判断される。

臓器重量 ; 試験終了時の全動物を対象として、解剖ののち、肝、腎、副腎、脳、甲状腺/上皮小体および精巣/卵巣の重量を測定し、比重量 (対体重比) を算出した。

対照群に比べて、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

項 目	性 別	雄			雌		
	投与群 ppm	15	50	150	15	50	150
体 重							
肝 臓	絶対体重			(110)			
	比重量			↑ 114	(110)	↑ 124	(97)

Dunnett test : ↑ ↓ ; p<0.05、◇◇ ; p<0.01

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

150ppm 投与群雄の肝比重量に有意な高値及び有意ではないが絶対重量にも高値傾向がみられ、剖検および病理組織学的検査でも関連する変化が確認されていることから、検体投与の影響であると考えられる。

50ppm 投与群雌の肝比重量の有意な高値は、病理組織学的検査における肝細胞内グリコーゲン沈着に関連した変化であると考えられるが、高投与群ではみられず、用量相関性も認められない、また比重量のみの変化であることから、検体投与とは関連のない偶発的な変化であると考えられる。

肉眼的病理検査 ; 最終計画殺の全動物を対象として、剖検を行った。

150 ppm 投与群雌 2 例に肝のびまん性の退色が、同投与群雄 1 例 (動物番号 141) に肝臓の表面粗造、腹水貯留、軽度の黄疸が観察され、検体投与に起因

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

する変化と考えられた。

その他の変化については、投与群間に差がみられなかったことから、検体投与と関連のない自然発生性変化であると考えられた。

病理組織学的検査；剖検を実施した動物を対象として、すべての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺／上皮小体、胸腺、肺、気管、心、大動脈、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、卵巣、子宮、膣、前立腺、皮膚、乳腺（雌）、食道、胆嚢、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（腸間膜、腋窩）、骨格筋、坐骨神経・眼球、骨髓（大腿骨）、骨（骨髓を含む胸骨、関節を含む大腿骨）、脊髄（頸部、胸部、腰部）のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学約検査を行った。さらに肝および腎についてはプルシアンブルー染色標本を作製して検査した。

検体投与に関連する変化を次表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別		雄				雌				
投与群 (ppm)		0	15	50	150	0	15	50	150	
動 物 数		6	6	6	6	6	6	6	6	
肺	無気肺	1	1	0	0	1	1	0	0	
	肺胞石灰沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肺胞マクロファージ	0	0	1	0	1	0	1	2	
	肺胞出血	1	0	0	1	0	2	3	1	
	血管周囲細胞浸潤	1	1	0	2	3	3	3	4	
	間質性肺炎	0	3	1	1	3	2	1	2	
	気管支肺炎	2	4	4	4	2	1	3	3	
	寄生虫	0	1	0	1	0	0	0	0	
食道	円形細胞浸潤	1	1	0	6**	2	2	2	0	
胃	胃粘膜のうっ血	0	0	0	1	1	2	1	3	
	腺胞過形成	6	5	4	5	3	5	6	5	
	びらん	0	0	0	3	0	0	0	0	
肝 臓	ヘモジデリン沈着	6	6	6	6	6	6	6	6	
	程度別発生頻度	1	5	4	4	1	4	3	0	0
		2	1	2	2	4	2	3	5	2
		3	0	0	0	1	0	0	1	2
		4	0	0	0	0	0	0	0	2
	グリコーゲン沈着	1	0	1	1	3	2	4	3	
	肝細胞脂肪化	0	0	0	1	0	0	0	1	
	肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	1	
	肝 炎	0	0	0	0	0	0	0	2	
	肝硬変	0	0	0	1	0	0	0	0	
精 巢	精細管萎縮	0	0	0	2	—	—	—	—	
前 立 腺	腺胞拡張	1	1	1	4	0	0	0	0	
	腺胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	
	円形細胞浸潤	0	0	2	0	0	0	0	0	
	前立腺炎	1	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher's exact test \*\* ; p<0.01

肝の星細胞あるいは肝細胞内に様々な程度のヘモジデリン沈着が対照群を含め全動物に観察されたが、50 ppm 以上投与群雌ならびに 150 ppm 投与群雄ではより顕著であった。

150 ppm 投与群雄 1 例（動物番号 141）と雌 2 例に慢性肝病変（雄は肝硬変、雌は慢性肝炎）が観察され、さらにこれらの動物のうち雌雄各 1 例は肝細胞の脂肪化および腫大を伴っていた。これらの病理組織学的な肝病変については、肝比重量の有意な増加に関連づけられる程のものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

50 ppm 投与群雌では肝細胞内グリコーゲン沈着が他群に比べて多くみられており、肝比重量増加の原因であると考えられたが、統計学的有意差はなく、その発生頻度に用量相関性も認められないことから、検体投与と関連のない偶発的な変化であると考えられる。

150 ppm 投与群雄 3 例の胃底部にごく軽度のびらんがみられたが、これは胃粘膜に対する検体の作用によるものと思われる。150 ppm 投与群雄 2 例に精細管萎縮がみられ、うち 1 例（動物番号 141）には顕著な前立腺の腺泡萎縮がみられたが、これらはイヌの体重低下や貧血あるいは重度の疾患による二次的な変化であると考えられた。

食道粘膜下にごく軽度の円形細胞浸潤が 150 ppm 投与群雄で高頻度（Fisher's exact test  $p < 0.01$ ）にみられたが、毒性学的意義は不明であった。また、いくつかの自然発生性の病変がすべての群で観察された。特に肺に関するものが多く見られたが、その大部分（間質性肺炎、気管支肺炎）は寄生虫の感染に起因する病変であると考えられた。

以上のことから、ダゾメットを 12 ヶ月間にわたり混餌投与した結果、150 ppm 投与群では、慢性肝炎（雌 2 例）、肝硬変（雄 1 例）、貧血所見（雄 1 例）、肝のヘモジデリン沈着の病変の程度の増加および体重増加抑制（主に雄 1 例、雌 1 例）が観察され、さらに雌では摂餌量の軽度の減少ならびに肝病変に関連づけられる肝酵素活性の増加（数例）とアルブミンの減少が認められた。

また、50 ppm 投与群雌に肝のヘモジデリン沈着増加が観察された。

したがって、無毒性量は雄 50 ppm（1.5mg/kg/日、換算値：1.2mg/kg/日）、雌 15 ppm（0.5 mg/kg/日、換算値：0.4 mg/kg/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

① ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.25)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ) /  
PATCO-Experimental Pathology  
Consulting AG\* (スイス)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

供試動物： ウィスター系ラット、1 群雄 24 匹、雌 24 匹、投与開始時 36 (±1) 日齢、平均体重；雄 138.3 g、雌 122.5 g。

投与期間： P 世代；投与開始から F<sub>1</sub> 児離乳時までの 27 週間、  
F<sub>1</sub> 世代；離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳時までの 23 週間。  
(1986 年 5 月 28 日～1987 年 3 月 19 日)

投与方法： 検体を 0、5、30 および 180 ppm の濃度で飼料中に混合して自由に摂取させた。  
検体を混入した飼料調製は通常週 2 回行い、投与直前まで 4℃で保存した。

用量設定根拠；

---

\* 本試験において、PATCO は病理標本鏡検ならびに病理報告書作成を担当。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要をの表 1 にまとめた。

検体摂取量；次の式より 1 日当りの値を算出した。

$$\text{検体摂取量 (mg/kg/日)} = \frac{\text{1日の平均摂取量 (g)} \times \text{投与用量 (ppm)}}{\text{その日の平均体重 (g)}}$$

一般状態および死亡率；試験期間中すべての動物の一般状態と生死を毎日観察した。交尾した雌の妊娠、出産および哺育期間中の行動には特に注意した。

交配および妊娠の確認；雌雄の動物を 1 : 1 で夕刻から翌朝まで同居させた。雌の膣垢を調べて、精子が認められたものを妊娠 0 日として個別に飼育した。精子が認められない場合は、同じ組み合わせで最高 21 日間交配を繰り返した。妊娠の確認は出産によって行ったが、出産しなかった場合には雌雄の動物をそれぞれ対照群の繁殖能力の明らかな動物と交配して繁殖能力を調べた。この時の妊娠の確認には子宮染色法も併用した。

繁殖性に関する指標；次の指標を調べた。

交尾能力：交配期間中の交配回数と膣垢中に精子の認められた時期から判断した。

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{児を出産した雌の数}}{\text{交配した雌の数}} \times 100$$

平均妊娠期間

平均出産児数

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児を出産した雌の数}}{\text{児を出産した雌の数}} \times 100$$

児動物の検査項目；一般状態、体重、体重増加量の他に次の検査を行った。

$$\text{性比} = \frac{\text{雄の数}}{\text{雄と雌の合計}} \times 100$$

(出生日に生存児について調べた)

発育段階； 検査項目（検査日）は次の通り。

耳介の展開（生後 4 日）

耳管の開口（生後 13 日）

眼瞼の開裂（生後 16 日）



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

行動検査； 検査項目（検査日及び検査例数）は次の通り。

握り反射（生後 13 日に雄 3 匹雌 3 匹／腹）

瞳孔反射（生後 20 日に雄 3 匹雌 3 匹／腹）

聴覚検査（生後 21 日に雄 3 匹雌 3 匹／腹）

$$\text{新生児生存率} = \frac{\text{生後 4 日における生存児数}}{\text{出生日（分娩後 0 日）における生存児と死産児の合計}} \times 100$$

$$\text{生存率} = \frac{\text{生後 X 日における生存児数}}{\text{出生日（分娩後 0 日）における生存児数}} \times 100$$

(X=4、7、14 および 21)

$$\text{哺育率} = \frac{\text{生後 21 日における生存児数}}{\text{生後 4 日における生存児数}} \times 100$$

臨床化学的検査； 対照群と 180 ppm 群における雌雄各 12 匹の動物について次の項目を検査した。

酵 素； GPT、GOT、ALP

血液生化学； 総蛋白量、アルブミン値、グロブリン値

臓器重量； 全群の親動物の肝重量を測定し、肝比重量（対体重比）を算出した。

親動物の病理組織学的検査； 対照群と 180 ppm 群のすべての親動物について膣、子宮頸管、子宮、卵巣、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺を病理組織学的に検査した。その他に、全群の親動物の肝臓および肉眼的に異常の認められた臓器／組織についても同様の検査を行った。

児動物の奇形学的検査と剖検； 死産児と試験途中で死亡した哺育児について外表、内臓及び骨格異常の有無を調べた。離乳時に屠殺した F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub> および F<sub>2</sub> については剖検を行った。

表 1 試験手順の概要：

世代	期間 (週)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10 週)	各群に雌雄 24 匹を無作為に配分。	体重と摂餌量を週 1 回測定。 体重値から体重増加量を求めた。
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配。	膣垢中の精子の観察 (精子発見日 = 妊娠 0 日)。 雄については体重の測定を継続 (週 1 回)。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、14 および 20 日に体重と摂餌量を測定。
	— 出産 —	(F <sub>1a</sub> )	出産状況の観察。
	哺育 (3 週)	哺育児数の調整は行わなかった。	母動物： 出産後 0、7、14 および 21 日に体重と摂餌量を測定。 児動物： 出産児数、性別、発育段階、行動検査、生存児の数と体重 (生後 0、4、7、14 および 21 日)。死産児と途中死亡児について形態異常の検査。  繁殖能力の再検査 2 回の繁殖で児が得られなかった雌雄の動物を対照群の繁殖能力の明らかな動物と交配。
F <sub>1</sub>	— 離乳 —	F <sub>1</sub> 世代の親動物として各腹から平均体重に近い動物を選抜 (雄 24 匹雌 24 匹/群)。	児動物 (継代用の動物を除く) を屠殺して剖検。  } (F <sub>1a</sub> 世代と同じ)  繁殖能力の再検査 (P 世代と同じ)
	休養	F <sub>1a</sub> の最後の離乳から 10 日以上期間 P 動物を休養させる。	
	交配 (3 週)		
	妊娠 (3 週)		
	— 出産 —	(F <sub>1b</sub> )	
F <sub>2</sub>	— 離乳 —		対照群と 180 ppm 群について雌雄各 12 匹の臨床化学的検査。 すべての P 親動物 (妊性の検査に用いた動物を除く) と児動物を屠殺してそれぞれ病理組織学的検査と剖検。  } (P 世代と同じ)  繁殖能力の再検査 (P 世代と同じ)
	生育 (14 週)		
	交配 (3 週)		
	妊娠 (3 週)		
	— 出産 —	(F <sub>2</sub> )	
哺育 (3 週)			
	— 離乳 —		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

結 果：

検体摂取量；摂餌量および設定濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) および飼料中の被験物質の濃度管理分析結果に基づき補正した同値を次表に示す。

	5 ppm		30 ppm		180 ppm		
	A	B	A	B	A	B	
P 雄	0.46	0.42	2.78	2.53	16.98	15.45	
P 雌 (交尾前)	0.54	0.49	3.19	2.90	19.02	17.31	
P 雌 (F <sub>1a</sub> )	妊娠期間	0.39	0.35	2.37	2.16	14.45	13.15
	授乳期間	1.07	0.97	6.75	6.14	38.45	34.99
P 雌 (F <sub>1b</sub> )	妊娠期間	0.39	0.35	2.34	2.13	14.33	13.04
	授乳期間	0.96	0.87	6.01	5.47	34.92	31.78
F <sub>1</sub> 雄	0.46	0.42	2.71	2.47	17.06	15.52	
F <sub>1</sub> 雌 (交尾前)	0.51	0.46	3.11	2.83	18.92	17.22	
F <sub>1</sub> 雌 (F <sub>2</sub> )	妊娠期間	0.40	0.36	2.47	2.25	14.75	13.42
	授乳期間	0.94	0.86	6.16	5.61	35.72	32.51

(注) A：設定濃度に基づく値。

B：濃度管理分析より 9%減とした値。

試験結果の概要を表 2～3 に示した。

5 ppm 群では、両世代の親動物に検体投与に関連する変化はみられなかった。

30 ppm 群では、F<sub>1</sub> 世代の雄動物に体重/体重増加量のわずかな低値が認められた。180 ppm 群では P および F<sub>1</sub> 世代の雌雄の親動物に検体投与による明瞭な全身毒性として、体重/体重増加量の低値、P、F<sub>1</sub> 世代の雄親動物における血清グロブリン値の有意な低下、P および F<sub>1</sub> 世代の雌親動物におけるアルブミン値の有意な低下、F<sub>1</sub> 世代の雌親動物における総蛋白量の低下および肝比重量および肝脂肪化の増加が認められた。

児動物に関しては、F<sub>1b</sub> の 30ppm 投与群において死産児数の有意な増加および新生児生存率の有意な低下がみられたが、用量相関性がみられず検体投与の影響ではないと考えられた。その他については、すべての試験群のいずれの世代 (F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>、F<sub>2</sub>) の哺育児にも明らかな影響はみられなかった。

繁殖能力に関する指標や生殖器官には、すべての試験群のいずれの世代の親動物においても検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、P および F<sub>1</sub> 世代の 30 ppm 群および 180 ppm 群において肝細胞内に中性脂肪の沈着増加が観察された。この変化は特に雄において顕著であった。5 ppm 群には、検体投与による変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

したがって、無毒性量は親動物に対して 5 ppm〔雄：0.46mg/kg/日（換算値；0.42mg/kg/日）、雌：0.54 mg/kg/日（換算値；0.49 mg/kg/日）、児動物（F<sub>1</sub>）に対して 180 ppm〔雄：17.06 mg/kg/日（換算値；15.52 mg/kg/日）、雌：18.92 mg/kg/日（換算値；17.22 mg/kg/日）〕と判断される。

繁殖については最高投与量の 180 ppm でも影響がなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2 親動物の試験結果：

世 代		親 : P				児 : F <sub>1a</sub>				親 : P				児 : F <sub>1b</sub>				親 : F <sub>1</sub>				児 : F <sub>2</sub>				
投 与 量 (ppm)		0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	
動 物 数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
一般状態		異常なし																								
死 亡 率	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	
	雌	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	
平均体重増加量 (0~26週、g)	雄	374.53	360.40	355.51	355.89	-	-	-	-	394.94	389.43	367.52*	359.49**													
	雌	179.48	185.08	180.28	160.52**	-	-	-	-	191.84	195.22	193.43	182.43													
平均摂餌量 (0~10週、g)	雄	26.8	27.1	27.3	27.4	-	-	-	-	29.2	30.1	28.8	29.0													
	雌	20.1	21.1	20.9	20.2	-	-	-	-	22.0	21.7	22.5	21.3													
(妊娠期、g)	雌	22.2	22.7	22.6	22.2	25.4	26.3	25.7	24.6	25.0	25.4	26.6	24.7													
(哺育期、g)	雌	62.0	65.5	67.7	61.9	62.9	64.3	67.5	61.6	63.0	61.3	67.7	60.5													
平均検体摂取量 (0~10週、mg/kg/日)	雄	-	0.46	2.78	16.98	-	-	-	-	-	0.46	2.71	17.06													
	雌	-	0.54	3.19	19.02	-	-	-	-	-	0.51	3.11	18.92													
臨 床 化 学 的 検 査	GPT ( $\mu$ kat/L)	雄	-	-	-	-	1.18	-	-	0.94*	1.10	-	-	0.94												
		雌	-	-	-	-	0.86	-	-	0.70**	0.87	-	-	0.81												
	GOT ( $\mu$ kat/L)	雄	-	-	-	-	2.01	-	-	1.87	2.06	-	-	1.90												
		雌	-	-	-	-	1.96	-	-	2.04	2.13	-	-	1.95												
	ALP ( $\mu$ kat/L)	雄	-	-	-	-	5.45	-	-	4.71	5.66	-	-	5.41												
		雌	-	-	-	-	4.29	-	-	4.41	5.09	-	-	4.52												
	総蛋白量 (g/L)	雄	-	-	-	-	68.76	-	-	66.79	67.76	-	-	66.16												
		雌	-	-	-	-	64.84	-	-	62.77	67.77	-	-	64.41*												
	アルブミン値 (g/L)	雄	-	-	-	-	36.67	-	-	36.95	38.55	-	-	39.82												
		雌	-	-	-	-	36.78	-	-	34.38*	40.60	-	-	38.24*												
	グロブリン値 (g/L)	雄	-	-	-	-	32.09	-	-	29.84*	29.21	-	-	26.34*												
		雌	-	-	-	-	28.06	-	-	28.39	27.17	-	-	26.18												
平均肝比重量 (%)	雄	-	-	-	-	2.988	2.873	2.939	3.157**	3.227	3.249	3.401	3.545*													
	雌	-	-	-	-	3.288	3.251	3.216	3.443	3.746	3.709	3.91	4.384**													
病理組織学的検査	雄	-	-	-	-	-	-	肝脂肪の増加				-	-	肝脂肪の増加												
	雌	-	-	-	-	-	-	肝脂肪の増加				-	-	肝脂肪の増加												
交尾能力	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし													
	雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし													
妊 娠 率 (%)		100.00	95.83	87.50	95.83	95.83	100	83.33	91.67	100.00	100.00	100.00	91.67													
妊 娠 期 間 (日)		22.13	22.09	22.29	22.22	22.17	22.04	22.05	22.05	22.21	22.52	22.25	22.27													
出 産 率 (%)		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	95.83	100.00	100.00													

Dunnett's t-test、 \* : p<0.05、 \*\* : p<0.01

- 該当せず。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 3 児動物の試験結果

世 代		親 : P				児 : F <sub>1a</sub>				親 : P				児 : F <sub>1b</sub>				親 : F <sub>1</sub>				児 : F <sub>2</sub>				
投 与 量 (ppm)		0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	0	5	30	180	
動 物 数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
児  動 物	出産児数	13.04	12.78	13.62	12.35	14.17	13.88	14.80	13.5	13.29	12.96	13.63	13.23													
	死産児数	0.25	0.22	0.19	0.17	0.17	0.25	0.55(*)	0.05	0.17	0.46	0.42	0.27													
	外表異常	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし													
	性 比 (雄/雄+雌、%)	53.09	53.63	51.42	56.43	51.55	49.54	50.53	47.20	57.46	50.67	51.42	49.82													
	新生児生存率 (%)	94.60	96.51	95.94	96.53	98.31	96.39	94.52(*)	98.63	94.81	85.49	92.27	90.84													
	7日生存率 (%)	96.34	98.42	97.25	97.94	98.71	97.83	98.25	98.55	95.55	89.80	95.56	91.63													
	14日生存率 (%)	96.34	98.42	97.25	97.94	98.71	97.51	98.25	98.55	95.55	89.80	95.56	91.22													
	21日生存率 (%)	96.34	98.42	97.25	97.61	98.47	97.51	98.25	97.58	95.55	89.80	99.74	91.22													
	哺 育 率 (%)	100.00	99.71	100.00	99.67	99.25	99.40	100.00	98.60	99.58	94.85	99.74	98.59													
	耳介展開 (%)	100.00	100.00	100.00	99.64	99.69	100.00	99.64	100.00	98.68	96.31	98.34	98.06													
	耳管開口 (%)	98.64	100.00	98.91	99.64	98.11	99.37	99.64	98.94	98.34	98.50	99.34	98.82													
	眼瞼開裂 (%)	99.66	98.24	100.00	99.64	99.37	97.81	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00													
	握り反射 (%)	89.73	90.71	93.85	96.48	97.74	97.89	99.17	97.81	95.24	94.29	95.83	95.31													
	瞳孔反射 (%)	99.32	99.29	98.46	100.00	99.25	100.00	100.00	99.26	98.64	100.00	99.31	99.22													
	聴覚検査 (%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00													
	離乳時体重 (g)	雄	44.68	47.94	47.24	44.81	41.90	44.50	43.36	41.81	44.02	46.86	46.76	42.83												
		雌	43.24	45.70	45.24	43.09	40.37	42.74	42.21	40.23	41.80	44.15	44.42	40.45												
	剖 検		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし												

Fisherの直接確率計算法 \* : p < 0.05

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② ダゾメットのラットにおける催奇形性試験

(資料 No.26)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

供試動物： ウィスター系妊娠ラット (11~12 週齢、平均体重 221 g)、1 群 25 匹

投与期間： 妊娠 6~15 日 (1986 年 2 月 25 日~3 月 24 日)

試験方法： 検体をオリーブ油に溶解し、0、3、10 および 30 mg/kg の用量で妊娠 6 日から 15 日 (陰垢中に精子を認めた日を妊娠 0 日とした) までの 10 日間、毎日 1 回 強制経口投与した。

対照群の動物には、オリーブ油 (5 mL/kg) のみを同様に投与した。妊娠 20 日に帝王切開により胎児を摘出し、奇形学的に検査を行った、

投与量設定根拠；

試験項目：

親動物： 一般状態および生死を毎日観察し、帝王切開時にすべての動物について肉眼的病理検査を行った。

妊娠 0、1、3、6、8、10、13、15、17 および 20 日に体重を、また、妊娠 0 日を除く体重測定日に摂餌量を測定した。

帝王切開時に子宮重量を測定し、黄体数、着床数ならびに死亡吸収胚数を数えた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

生存胎児： 帝王切開時に各胎児の体重を測定し、性を調べ、肉眼的に外表異常の有無を検査した。さらに、胎児の状態ならびに胚胎膜および羊水の状態を観察し、胎盤重量を記録した。

腹ごとに約 2/3 の胎児をエチルアルコールで固定し、DAWSON の変法に従って骨格を染色したのち、実体顕微鏡下で胎児の骨格異常の有無を検査した。残りの約 1/3 の胎児については、ブアン液で固定したのち BARROW AND TAYLOR 法に従って内臓異常の有無を検査した。

結 果： 概要を次項の表に示した。

30 mg/kg 投与群では、投与期間中および投与終了後の期間に母動物の摂餌量の減少ならびに体重増加抑制がみられた。また、明確な用量相関性はみられないが、子宮重量および胎児重量がやや低下し、矮小個体の出現数が増加した。

10 mg/kg 投与群では、投与開始期に母動物の摂餌量の減少傾向がみられ、明確な用量相関性はみられないが、子宮重量と補正した体重増加量がやや低下し、矮小個体の出現数が増加した。

3 mg/kg 投与群では、検体投与に関連した所見は認められなかった。

児動物の形態学的検査では、異常および発育遅延については、対照群と検体投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

3 mg/kg 投与群における内臓/骨格の変異の出現頻度が統計学的有意に高値を示し、10 および 30 mg/kg 投与群においても、高い傾向がみられた。しかしながら、これら投与群における変異出現率の高値については、用量相関性に欠け、生物学的意義のない偶発性のものと考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 30 mg/kg/日でも、胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/日)		溶媒対照	3	10	30	
1 群あたり動物数		25	25	25	25	
親	一般状態			部分的脱毛 1 例		
	妊娠率 (数)	84% (21)	80% (20)	88% (22)	84% (21)	
	死亡率	0/25	0/25	0/25	0/25	
	摂餌量 (妊娠 6~15 日)			92	81	
	体重増加量 (妊娠 0~6 日)				↓ 83	
	(妊娠 6~15 日)				↓ 67	
	(妊娠 15~20 日)				99	
	(妊娠 0~20 日)				↓ 85	
	子宮重量で補正した 体重 <sup>a</sup> (g)	66.43 ± 11.61	67.00 ± 9.38	61.27 ± 10.40	↓ 50.52 ± 12.08	
	子宮重量 <sup>a</sup> (g)	74.57 ± 15.19	73.30 ± 12.56	70.14 ± 19.88	69.95 ± 16.11	
剖検所見					不妊動物 (2 例) に 子宮水腫	
動物	着床所見 / 平均値	検査対象動物数	21	20	22	21
		黄体数 <sup>b</sup>	15.29	14.90	15.00	14.43
		着床数 <sup>b</sup>	14.48	13.95	13.45	13.62
		着床前胚死亡率	5.52	6.14	10.92	6.10
		着床後胚死亡率	9.22	8.08	9.94	8.01
		生存胎児数	13.19	12.80	12.09	12.62
		胚・胎児死亡数 (率/腹)	1.29 (9.22%)	1.15 (8.08%)	1.36 (9.94%)	1.00 (8.01%)
		早期吸収胚	1.19	1.05	1.05	0.86
		中期吸収胚	0.10	0.05	0.32	0.00
		後期吸収胚	0.00	0.05	0.00	0.14
	死亡胎児	0.00	0.00	0.00	0.00	

子宮重量で補正した体重 = 妊娠 20 日の体重 - 妊娠 0 日の体重 - 子宮重量

摂餌量および体重増加量の値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

着床前胚死亡率 (%) = [(黄体数 - 着床数) / 黄体数] × 100

着床後胚死亡率 (%) = [(着床数 - 生存胎児数) / 着床数] × 100

早期吸収胚 = 早期吸収胚数 / 検査対象動物数

中期吸収胚 = 中期吸収胚数 / 検査対象動物数

後期吸収胚 = 後期吸収胚数 / 検査対象動物数

a : 平均値 ± 標準偏差、b ; 平均値

Williams Test, Fisher Test, Krauth Test ↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/日)		溶媒対照	3	10	30	
検査母動物数		21	20	22	21	
胎	性別	134/143	119/137	143/123	128/137	
	体重 <sup>a</sup> (g)	雄	3.93 ± 0.22	4.03 ± 0.23	4.03 ± 0.23	3.79 ± 0.31
		雌	3.72 ± 0.20	3.87 ± 0.24	3.92 ± 0.25	3.56 ± 0.31
	矮小個体出現数		1	0	4	3
	胎盤重量 <sup>a</sup> (g)		0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.06	0.43 ± 0.04
	外表検査動物数 (腹)		277 (21)	256 <sup>#</sup> (20)	266 (22)	265 (21)
	外表検査	奇形	0 (0)	0 (0)	全身浮腫 1 (1)	腹壁裂 1 (1)
		変異	0 (0)	0 (0)	0 (0)	後肢の位置異常 1 (1)
	内臓検査動物数 (腹)		94 (21)	84 (20)	89 (21)	89 (21)
	内臓検査	奇形	奇形	0 (0)	0 (0)	心室中隔膜欠損 1 (1)
変異			腎盂拡張	20	37	27
変異		水尿管	2	7	10	8
合計		20 (11)	↑ 37 (16)	27 (14)	28 (14)	
骨格検査動物数 (腹)		183 (21)	171 (20)	177 (22)	176 (21)	
骨格検査	奇形	脊椎椎体異常	1			
		脊椎椎体非対称性二分	2			
		胸椎椎体亜鈴型	2			
		胸椎椎体非対称性亜鈴型			1	
		脊椎癒合/不整				1
		合計	5 (5)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	変異	59 (20) [32%]	80 (20) [↑ 47%]	78 (21) [44%]	78 (20) [44%]	
	発育遅延	106 (21) [58%]	101 (19) [59%]	94 (20) [53%]	104 (21) [59%]	

# : 内臓あるいは骨格検査中に 1 匹紛失。

[ ]内の数値は検査動物数に対する出現率 (%) を表す。

a : 平均値 ± 標準偏差

Williams Test, Fisher Test, Krauth Test ↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.27-1)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

報告書作成年： 1980 年

検体の純度：

供試動物： ヒマラヤ種妊娠雌ウサギ、投与開始時 20～41 週齢、平均体重 2091 kg、1 群 11～14 匹

投与期間： 交配後 6～18 日 (1979 年 4 月 25 日～6 月 8 日)

投与方法： 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、妊娠 6 日から 18 日まで (人工授精した日を妊娠 0 日とした) の 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。  
用量は、検体の急性経口毒性 (100 mg/kg の 1 回投与では死亡・症状・体重減少はみられず、147 および 215 mg/kg では死亡・症状が観察された) に基づいて、投与用量を 25、50 および 75 mg/kg とした。対照群として、0.5%CMC 水溶液 (5 mL/kg) を同様に投与した CMC 対照群と無処理対照群を設けた。  
妊娠 30 日に帝王切開により胎児を摘出し、奇形学的に検査を行った。

観察・検査項目：

親動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日 (投与を行わない週末または休日を除く) 観察した。体重は週 3 回、さらに妊娠 0、6、18 および 30 日に測定し、摂餌量は毎日測定した。妊娠 30 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡吸収胚数を数えた。また、同時に母動物の剖検を行った。

生存胎児；性別、体重、体長、胎盤重量および外表異常の観察を行った。  
すべての胎児について、X 線写真で骨格異常の有無を検査し、さらに内臓異常の有無を検査した。

結果：概要を次項以降の表に示した。

親動物の 25 mg/kg 投与群で観察された軽度の一時的な摂餌量の減少については、体重変化に影響がないことから、検体投与に起因するものとはみなされなかった。しかしながら、50 mg/kg 投与群における摂餌量および体重増加量の一時的減少は、胚の高死亡率との関連性が疑われる。また、投与期間中に観察された 75 mg/kg 投与群の体重増加量および摂餌量の減少については、投与期間終了後に体重が増えたことから被験物質による直接の影響であると考えられるが、その体重増加抑制については、(体重-子宮重量) の値に対照群と比べて差がないことから、動物体重そのものを減少させる程ではなかった。

数例の動物に観察された下痢については、対照群にもみられることから、被験物質投与に関連づけることはできない。また、50 mg/kg 以上の投与群で観察された症状 (鎮静) についても、被験物質投与によるものであると明確にする

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ことはできなかった。

流産および早産についても、無処理対照群および CMC 対照群にもみられることから、被験物質投与との関連性はないものと思われる。

25 mg/kg 投与群の着床後胚死亡率の上昇については、無処理対照群に比べて有意有意差があり、用量相関性もみられることから、被験物質投与に関連したものと思われる。

また、50 mg/kg 以上の投与群で認められた着床後胚死亡率の有意な上昇は、明らかに被験物質投与に起因するものと考えられた。

すべての試験群の胎児から得られた異常、変異／遅延に関する所見の種類およびその発現頻度は、本試験に用いたヒマラヤ種ウサギに自然発生的にみられるものであった。しかしながら、50 mg/kg 以上の投与群では胚死亡率が高く、わずか数例の胎児でしか検査することができなかった。

以上の結果より、母動物に対する無毒性量は 25 mg/kg/日であり、胎児動物に対しては 25.0 mg/kg 以下であった。

また、最高投与量の 75.0 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/日)		無処理対照	CMC 対照	25.0	50.0	75.0		
1 群あたり動物数		11	11	13	13	14		
親	一般状態				下痢、鎮静、一般状態の悪化			
	妊娠率 (数)	100% (11)	100% (11)	77% (10)	77% (10)	93% (13)		
	流産/早産	1/2	0/2	0/1	0/0	0/0		
	死亡率	0/11	0/11	0/10	0/10	2/13		
	摂餌量	妊娠 6-9 日					↓ <sup>u</sup> 50% ↓ <sup>c</sup> 56%	
		10-14 日					↓ <sup>u</sup> 50% ↓ <sup>c</sup> 47%	
		15-19 日			↓ <sup>c</sup> 61%	↓ <sup>c</sup> 71%	↓ <sup>u</sup> 55% ↓ <sup>c</sup> 50%	
	動物	体重	妊娠 0 日			↓ <sup>c</sup> 109%	↓ <sup>c</sup> 109%	↓ <sup>c</sup> 107%
			2 日			↑ <sup>c</sup> 107%	↑ <sup>c</sup> 108%	↓ <sup>c</sup> 106%
			5 日			↑ <sup>c</sup> 107%	↑ <sup>c</sup> 108%	↑ <sup>c</sup> 105%
			6 日			↑ <sup>c</sup> 107%	↑ <sup>c</sup> 107%	↑ <sup>c</sup> 104%
			7 日					↓ <sup>u</sup> 94%
			9 日					↓ <sup>u</sup> 93%
			12 日					↓ <sup>u</sup> 90%
			14 日					↓ <sup>u</sup> 90%
16 日							↓ <sup>u</sup> 88%	
19 日							↓ <sup>u</sup> 89%	
21 日							↓ <sup>u</sup> 91%	
23 日							↓ <sup>u</sup> 91%	
26 日							↓ <sup>u</sup> 92%	
28 日							↓ <sup>u</sup> 93%	
30 日					↓ <sup>u</sup> 93% ↓ <sup>u</sup> 90%			
子宮重量 <sup>a</sup> (g)		329.8±125.6	243.7±121.6	259.4±111.2	60.7±105.9 ↓ <sup>u/c</sup>	62.6±75.5 ↓ <sup>u/c</sup>		
体重-子宮重量 <sup>a</sup> (g)		2284.0±174.1	2126.8±150.8	2178.6±124.5	2287.1±157.7	2212.7±163.1		

a : 平均値±標準偏差

摂餌量および体重の値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

U/C : 無処理対照/CMC 対照との比較

↑ ↓ ; p<0.05、↓ ↓ ; p<0.01 (Fisher の検定、U 検定、Williams の検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/日)		無処理対照	CMC 対照	25.0	50.0	75.0
1 群あたり動物数		11	11	13	13	14
親動物	検査母動物数	8	9	9	10	11
	黄体数	7.75	7.89	8.67	5.10	7.55
	着床数	5.25	5.89	5.89	6.10	5.73
	着床前胚死亡率	26.1	24.2	24.7	28.5	23.1
	着床後胚死亡率	0.0	19.9	♯ U 22.3	♯ U/C 88.4	♯ U/C 84.6
	生存胎児数 (率/腹)	5.25 (100.00%)	4.11 (80.08%)	♯ U 4.11 (77.69%)	♯ U/C 0.90 (11.61%)	♯ U/C 0.82 (15.38%)
	胚・胎児死亡数 (率/腹)	0.00 (0.00%)	1.78 (19.92%)	♯ U 1.78 (22.31%)	♯ U/C 5.20 (88.39%)	♯ U/C 4.91 (84.62%)
	早期吸収胚	0.00	1.44	1.56	4.70	3.45
	中期吸収胚	0.00	0.22	0.00	0.50	1.45
	後期吸収胚	0.00	0.11	0.22	0.00	0.00
死亡胎児	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

着床前胚死亡率(%)=[(黄体数-着床数)/黄体数]×100

着床後胚死亡率(%)=[(着床数-生存胎児数)/着床数]×100

早期吸収胚=早期吸収胚数/検査対象動物数

中期吸収胚=中期吸収胚数/検査対象動物数

後期吸収胚=後期吸収胚数/検査対象動物数

U/C: 無処理対照/CMC 対照との比較

♯ ↓ ; p<0.05, ♯ ♯ ; p<0.01 (Fisher の検定、U 検定、Williams の検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		無処理対照	CMC 対照	25.0	50.0	75.0	
検査母動物数		8	8	9	3	5	
胎 児 動 物	性 比 (雄/雌)	25/17	23/14	22/15	5/4	6/3	
	体 重 <sup>a</sup> (g)	49.02 ± 6.10	47.03 ± 5.49	47.95 ± 5.35	42.15 ± 4.80	44.74 ± 1.38	
	体 長 <sup>a</sup> (cm)	9.47 ± 0.76	9.68 ± 0.71	9.85 ± 0.55	9.00 ± 0.50	9.88 ± 0.55	
	胎盤重量 <sup>a</sup> (g)	5.59 ± 1.04	5.39 ± 1.36	5.40 ± 0.87	5.26 ± 0.65	6.23 ± 0.66	
	外表検査動物数 (例)		42 (8)	37 (8)	37 (9)	9 (3)	9 (3)
	外表 検査	奇 形	0	偽強直 1 (1) (pseudoankylosis)	0	偽強直 1 (1) (pseudoankylosis)	0
		変 異	0	0	0	0	0
	内臓検査動物数 (例)		42 (8)	37 (8)	37 (9)	9 (3)	9 (5)
	内臓 検査	奇 形	胆嚢無発生 2 (1)	0	0	胆嚢無発生 1 (1)	0
		変 異	0	0	0	0	0
	骨格検査動物数 (例)		42 (8)	37 (8)	37 (9)	9 (3)	9 (5)
	骨 格 検 査	奇 形	0	0	0	0	0
		変異+発育遅延	39 (8) [92.9%]	31 (8) [83.8%]	26 (9) [70.2%]	5 (3) [55.6%]	5 (4) [55.6%]
		胸骨未骨化	25	14	2	0	0
		胸骨骨化不全	13	17	18	2	5
胸骨癒合		1	0	1	0	0	
肋骨過剰		0	1	6	3	0	

a : 平均値±標準偏差

[ ]内の数値は検査動物数に対する出現率を表す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ ダゾメットのウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 27-2)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

報告書作成年： 1980 年

検体の純度：

供試動物： ヒマラヤ種処女雌ウサギ、投与開始時 24～33 週齢、平均体重 2.231 g、  
1 群 15 匹\*

投与期間： 交配後 6～18 日 (1979 年 8 月 7 日～9 月 19 日)

試験目的： 以前に実施したウサギにおける催奇形性試験 (資料 No.27-1) において胎児に対する無毒性量が確認できなかったため、さらに低用量での試験を目的に実施した。

試験方法： 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、6.25、12.5 および 25.0 mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日から 18 日まで (人工授精した日を妊娠 0 日とした) の 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。投与量は先に行ったウサギの催奇形性試験 (資料 27-1) の結果に基づいて設定した。対照群の動物には 0.5%CMC 水溶液 (5 mL/kg) を同様に投与した。妊娠 29 日に帝王切開により胎児を摘出し、奇形学的な検査を行った。

試験項目：

親動物： 一般状態および生死を毎日観察した。体重は週 3 回、さらに妊娠 0、6、18 および 29 日に測定し、摂餌量は毎日測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡吸収胚数を数えた。また同時に母動物の剖検を行った。

生存胎児： 性別、体重、体長、胎盤重量および外表異常の観察を行った。  
すべての胎児について、X 線写真で骨格異常の有無を検査し、さらに内臓異常の有無を検査した。

---

\* 申請者注： CMC 対照群では、15 匹中 2 匹が損傷または投与ミスにより検査対象から除かれている。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結 果： 概要を次項以降の表に示した。

流産／早産については、CMC 対照群の動物にもみられることから、検体投与による影響とは思われない。

25.0 mg/kg 投与群で妊娠 24～27 日に観察された親動物の体重増加量の減少は、一時的なもので、検体投与の影響ではないと考えられる。しかしながら、同群でみられた胚・胎児死亡率の統計学的に有意な増加は、検体投与に起因する変化と考えられた。なお、12.5 mg/kg 投与群においても、胚・胎児死亡率が対照群に比べて幾分増加しているように見えるが、統計学的に有意ではなく、自然発生的変動と判断された。

胎児動物から得られた所見は、すべて自然発生的なものであり、25.0 mg/kg 投与群において異常を有する胎児は 1 例も認められなかった。

以上の結果より、母動物に対する無毒性量は、25.0 mg/kg 以上であり、胎児動物に対しては 12.5 mg/kg であった。また、最高投与量の 25.0 mg/kg でも、胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/日)		CMC 対照	6.25	12.5	25.0	
1 群あたり動物数		13	15	15	15	
親	一般状態	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	妊娠雌率 (数)	77% (10)	80% (12)	100% (15)	87% (13)	
	流産/早産	1/1	0/0	1/2	2/1	
	死亡率	0/10	0/12	0/15	0/13	
	摂餌量	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	体重増加量 (g) 妊娠 24~27 日	36.22	56.83	31.67	↓ -2.20	
	剖検所見			流産した 1 動物に 子宮内血様液体お よび肝臓小のう胞		
	動物	検査対象腹数	8	12	12	10
		黄体数	7.75	8.42	7.75	8.10
		着床数	4.88	7.08	6.25	5.80
着床前胚死亡率		38.89%	13.22%	23.82%	28.04%	
着床後胚死亡率		12.37%	3.90%	20.53%	45.41%	
生存胎児数 (率/腹)		4.13 (87.63%)	6.83 (96.10%)	5.08 (79.47%)	3.50 ↓ (54.59%)	
胚・胎児死亡数 (率/腹)		0.75 (12.37%)	0.25 (3.90%)	1.17 (20.53%)	2.30 ↓ (45.41%)	
早期吸収胚		0.75	0.25	0.58	2.30	
中期吸収胚		0.00	0.00	0.42	0.00	
後期吸収胚		0.00	0.00	0.00	0.00	
死亡胎児	0.00	0.00	0.17	0.00		

Williams の検定、U 検定、Fisher の検定：↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01

着床前胚死亡率(%)=[(黄体数-着床数)/黄体数]×100

着床後胚死亡率(%)=[(着床数-生存胎児数)/着床数]×100

早期吸収胚=早期吸収胚数/検査対象動物数

中期吸収胚=中期吸収胚数/検査対象動物数

後期吸収胚=後期吸収胚数/検査対象動物数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/日)		CMC 対照	6.25	12.5	25.0	
検査母動物数		8	12	11	8	
検査胎児数		33	82	61	35	
性 比 (雄/雌)		18/15	36/46	27/34	18/17	
体 重 <sup>a</sup> (g)		41.58 ± 5.79	39.26 ± 2.94	41.33 ± 3.94	39.73 ± 3.25	
体 長 <sup>a</sup> (cm)		8.86 ± 0.54	8.66 ± 0.29	8.90 ± 0.45	8.69 ± 0.30	
胎盤重量 <sup>a</sup> (g)		5.44 ± 1.08	4.69 ± 0.51	5.31 ± 0.84	4.91 ± 0.67	
外表検査動物数 (腹)		33 (8)	82 (12)	61 (11)	35 (8)	
胎 兒 動 物	外表 検査	奇 形	0 [0.00%]	2 (2) [2.43%]	1 (1) [1.64%]	0 [0.00%]
		偽強直 (pseudoankylosis)	0	2	1	0
		変 異	0	0	0	0
骨格検査動物数 (腹)		33 (8)	82 (12)	61 (11)	35 (8)	
骨 格 検 査	奇 形	0	0	0	0	
	変異+発育遅延	25 (8) [75.76%]	73 (12) [89.02%]	43 (11) [70.49%]	23 (8) [65.71%]	
	胸骨未骨化	16	38	9	5	
	胸骨骨化不全	9	35	34	17	
	胸骨非対称	0	1	0	0	
	片側肋骨過剰	0	0	0	1	
内臓検査動物数 (腹)		33 (8)	82 (12)	61 (11)	35 (8)	
内 臓 検 査	奇 形	2 (1) [6.06%]	2 (1) [2.44%]	2 (2) [3.28%]	0 (0) [0.00%]	
	胆嚢無発生	2	2	1	0	
	無眼球症	0	0	1	0	
	変 異	0	0	0	0	

a : 平均値±標準偏差

[ ]内の数値は検査動物数に対する出現率を表す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

⑤ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 28)

試験機関： BASF (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

検体の純度：

供試動物： ヒマラヤウサギ [Chbb:HM(非近交系)]、妊娠した雌動物、19～32 週齢、  
平均体重：約 2,582 g、一群 12～15 匹 (投与した妊娠動物数)

投与期間： 交配後 7～19 日 (1993 年 3～4 月、日時は不明)

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、人工授精により妊娠させた雌動物 14 または 15 匹に交配後 7～19 日 (人工授精した日を妊娠 0 日とした) に用量 0、5、15 および 45 mg/kg 体重/日を胃管により容量 5 mL/kg で投与した。12 匹の妊娠動物よりなる対照群には、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；全試験期間 (交配後 0～29 日) にわたって、1 日 1 回以上臨床症状を観察した。体重は 0、2、4、7、9、11、14、16、19、21、23、25 および 29 日に測定した。摂餌量は、全試験期間を通じて 1 日 1 回測定した。交配後 29 日に帝王切開して、子宮から胎児を取り出した。途中死亡動物を含めて剖検を行い、子宮、卵巣および内容物を検査し、受胎子宮重量、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数などを測定した。

生存胎児；性別の判定および体重測定を行い、外表、軟組織および骨格の異常 (奇形、変異および骨化進行度) を検査した。

試験結果： 概要を次表にまとめた。

母動物の所見

一般症状；高用量群 (45 mg/kg 体重/日) の 1 匹の雌動物が、8 日目に一般状態の悪化お

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

よび立毛を発現し、翌日死亡して発見された。他に 2 匹の雌動物が、22 日目以降に床敷中に出血しているのが観察された。これらは、検体投与に関連したものと評価された。

体 重； 最高投与群の体重増加量に全投与期間を通じて抑制がみられ、検体による母動物毒性と考えられた。

摂 餌 量； 全ての群において、検体投与の影響はみられなかった。

剖 検； 途中死亡動物に、急性の出血性肺炎および気管炎が観察された。この症状は、検体投与に関連したものと評価された。

子宮重量； 高用量群の受胎した平均子宮重量が統計学的有意に減少しており、対照群の値の僅かに約 33%に過ぎなかった。この減少は検体投与に関連しており、多数の吸収、その結果としてこの群における着床後損失率の増大および生存胎仔数/雌動物の減少に一致している。

繁殖データ； 高用量群では、妊娠した雌動物 15 匹中 5 匹が生存胎児を全く有しておらず、早期吸収率が激しく上昇していた。その結果として着床後損失率が増大し (68.2%)、検体に誘発された明瞭な胎児毒性として評価された。さらに、雌動物当りの平均生存胎仔数が、この群において統計学的有意に減少した。

#### 胎児の所見

性別分布； 全ての検体投与群における胎児の性別分布は、対照群の胎児とほぼ同等であった。

胎盤重量； 全ての検体投与群において、投与の影響はみられなかった。

体 重； 全ての検体投与群において、胎児の体重に投与の影響はみられなかった。

外表検査； 全ての検体投与群において、胎児の外表面に奇形はみられなかった。また、検体投与に関連した変異も観察されなかった。

内臓検査； 全ての群において奇形および変異が散見されたが、全ての異常には明瞭な用量相関がみられず、自然発生的なものと考えられた。

#### 骨格検査；

奇 形； 投与群にみられた変化には用量相関がなく、また、高用量群にみられた変化も下記の背景データと同等であることから、いずれの変化も検体投与に関連したものではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

背景データ

種類	観察された奇形	平均発現数	
		胎児動物	同腹児
奇形	仙椎の癒合または変形	平均：1 (0.04%) 範囲：0.0～1.2%	平均：1 (0.3%) 範囲：0.0～7.1%
	重度に癒合した胸骨分節	平均：5 (0.2%) 範囲：0.0～1.2%	平均：5 (1.4%) 範囲：0.0～7.1%
	過剰な胸椎	平均：11 (0.5%) 範囲：0.0～6.0%	平均：9 (2.5%) 範囲：0.0～21.4%

※試験期間は不明、検査動物数：胎児 2246、同腹児 366

変異； 高用量群において変異のみられる胎児数が統計学的有意に増加しており、この有意差は胸骨分節の癒合および過剰肋骨を有する胎児数が多かったことに起因していた。

この両所見についての胎児および/または同腹児におけるそれぞれの発現頻度は、過去の背景データの範囲を外れていた。したがって、これらの所見の両方の発現頻度の増大は、検体投与に関連したものと判断された。

背景データ

種類	観察された変異	平均発現数	
		胎児動物	同腹児
変異	癒合した胸骨分節	平均：87 (3.9%) 範囲：0.0～9.9%	平均：64(17.5%) 範囲：0.0～46.7%
	不規則な形状の胸骨分節	平均：81 (3.6%) 範囲：0.0～10.9%	平均：71 (19.4%) 範囲：0.0～60.0%
	過剰肋骨	平均：55 (2.4%) 範囲：0.0～8.4%	平均：41 (11.2%) 範囲：0.0～40.0%

※試験期間は不明、検査動物数：胎児 2246、同腹児 366

骨化遅延； 対照群を含む全投与群において、骨化遅延を示す徴候がみられたが、対照群と検体投与群において統計学的有意差は無く、検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は、15 mg/kg 体重/日であった。また、最高投与量の 45 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験結果：

用量 (mg/kg 体重/日)		0	5	15	45	
妊娠動物数		12	15	14	15	
検査母動物数		12	15	14	14	
母動物	一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	1(悪化、立毛、出血)	
	死亡動物数	0	0	0	1(9日目)	
	体重増加量 (g)	0～7日	10.4	38.5	38.4	41.7
		7～19日	48.8	89.5	29.9	19.4 ↓
		19～29日	201.1	209.1	159.0	72.1 ♂
		0～29日	260.3	337.1	227.4	90.7 ↓
	摂餌量 (g)	0～7日	118.0	119.3	124.8 ↑	127.5 ↑
		0～29日	103.0	115.5 ♂	105.0	105.9
	剖検所見	異常なし	異常なし	異常なし	急性出血性肺炎、急性出血性気管炎(途中死亡動物)	
	全てを吸収した動物数	0	0	0	5	
	受胎子宮重量 (g)	382.2	352.3	327.4	♂124.8	
	着床所見	検査対象妊娠動物数	12	15	14	14
		黄体数/雌動物	8.3	8.5	8.4	7.7
		着床数/雌動物	7.8	7.5	7.5	6.9
		着床前胚損失率 (%)	6.5	12.0	9.5	9.4
着床後胚損失率 (%)		8.3	17.6	15.9	♂68.2	
早期吸収胚数/雌動物		0.3	1.2	0.4	♂4.6	
後期吸収胚数/雌動物		0.3	0.0	0.8	0.1	
生存胎児保有雌動物数		12	15	14	9	
生存胎児数/雌動物		7.2	6.3	6.3	♂3.4	
死亡胎児数/雌動物		0	0	0	0	

t検定：↑↓；p<0.05、♂♂；p<0.01

着床前胚死亡率(%)=[(黄体数-着床数)/黄体数]×100

着床後胚死亡率(%)=[(着床数-生存胎児数)/着床数]×100

早期吸収胚数=早期吸収胚数/検査対象動物数

後期吸収胚数=後期吸収胚数/検査対象動物数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

用量 (mg/kg 体重/日)		0	5	15	45	
妊 娠 動 物 数		12	15	14	15	
検 査 母 動 物 数		12	15	14	14	
胎 児	検査動物数 (腹)	86 (12)	95 (15)	88 (14)	31 (9)	
	雌/雄	43.0/57.0	54.7/45.3	47.7/52.3	51.6/48.4	
	体 重 (g)	40.1	41.2	39.3	38.7	
	外表検査	奇 形	0	0	0	0
		変 異	0	0	2 (2)	1 (1)
		偽強直 (前肢)	0	0	2 (2)	1 (1)
	内臓検査	奇 形	2 (2)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
		心臓中隔欠損	0	1 (1)	0	1 (1)
		胆嚢欠損	2 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
		変 異	17 (10)	19 (11)	16 (9)	7 (5)
		頸動脈の起始分離	11 (7)	9 (7)	9 (7)	1 (1)
		室間孔/膜性中隔の痕跡	4 (4)	7 (6)	6 (5)	4 (4)
		胆嚢形成不全	4 (1)	6 (4)	3 (2)	2 (1)
	骨格検査	奇 形	1 (1) [1.2 (8.3) ]	2 (2) [2.1 (13.3) ]	2 (2) [2.3 (14.3) ]	2 (2) [6.5 (22.2) ]
		腰椎骨の欠損	0	1 (1)	2 (2)	0
		仙椎の癒合又は変形	0	0	0	1 (1) [3.2 (11.1) ]
		過剰胸椎	0	1 (1)	0	2 (2) [6.5 (22.2) ]
		変 異	8 (6) [9.3 (50.0) ]	8 (6) [8.4 (40.0) ]	12 (8) [13.6 (57.1) ]	↑ 15 (8) [48.4 (88.9) ]
	骨格検査	過剰肋骨	3 (2)	2 (1)	1	↑ 9 (↑ 7)
		胸骨分節の異形	1	0	4 (3)	3 (2)
胸骨分節の癒合		2 (2)	2 (1)	3 (2)	↑ 5 (3)	
骨化遅延		55 (12) [64.0 (100) ]	56 (14) [58.9 (93.3) ]	50 (13) [56.8 (92.9) ]	↓ 10 (↓ 4) [32.3 (44.4) ]	
頭骨不完全骨化		0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	
頸椎椎体不完全骨化		5 (4)	11 (7)	10 (7)	2 (1)	
胸椎椎体不完全骨化		19 (9)	18 (10)	19 (10)	2 (↓ 2)	
仙椎椎弓不完全骨化		4 (3)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	
胸骨分節未骨化		17 (7)	14 (9)	17 (9)	2 (2)	
胸骨分節不完全骨化 又は縮小		27 (11)	17 (13)	19 (10)	↓ 3 (↓ 2)	
距骨不完全骨化	7 (4)	14 (6)	7 (5)	2 (2)		

t 検定 : ↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

[ ]内の数値は検査動物数 (腹数) に対する出現率を表す。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(13) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性、DNA 修復試験、宿主経路試験

(資料 No.29)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1977年

検体の純度：

1) 復帰突然変異試験

方 法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli (WP2 *hcr*<sup>-</sup>株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9) の存在下および非存在下で、標準プレート法により Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、1、5、10、50、100、200 µg/plate の用量で実施した。試験は3連制で2回行った。

結 果：次頁の表に示すように、検体は代謝活性化を含め 200µg/plate の濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた[2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide](AF-2)、β-propiolactone (PL)、9-aminoacridine (AAC)、2-nitrofluorene (NF)ではすべて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。また、2-aminoanthracene (2AA) は S9 Mix を添加することにより活性化され、5種類のヒスチジン要求性のサルモネラ菌すべてに著しい復帰変異を誘起した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

[数値は2プレートの平均]

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup>	TA 1535	TA 100	TA 1537	TA 1538	TA 98
対照 (DMSO)		-	42	4	124	5	16	20
検体	1	-	30	4	123	6	14	29
	5	-	39	4	125	6	14	18
	10	-	38	3	128	5	13	19
	50	-	28	5	110	6	10	23
	100	-	30	4	163	2	8	19
	200	-	20	*	35	2	3	7
対照 (DMSO)		+	30	9	123	9	14	18
検体	1	+	34	9	96	6	13	23
	5	+	36	6	109	9	15	23
	10	+	31	9	128	6	17	24
	50	+	40	7	117	5	14	21
	100	+	30	4	98	4	10	17
	200	+	21	6	0	3	4	0
陽性対照	2AA 10	-		8	182	11	20	36
	2AA 10	+		200	>3000	218	>3000	>3000
	AF-2 0.25	-	1942					
	AF-2 0.1	-						334
	AF-2 0.05	-			1014			
	PL 50	-		656				
	AAC 200	-				>1000		
	NF 50	-					>3000	

\* 菌株の生育阻止を認める。

2AA : 2-aminoanthracene

AF-2 : furylfuramide

PL :  $\beta$ -propiolactone

AAC : 9-aminoacridine

NF : 2-nitrofluorene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

## 2) DNA 修復試験

方 法： 枯草菌 Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、DNA の損傷誘発性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、直径 10 mm の濾紙に 0.02 mL を吸収させて各試験菌のストリーク開始点を覆うように置いた。200  $\mu\text{g}/\text{disk}$  を最高用量とし、37°C で 1 夜培養後阻止帯の長さを測定した。

結 果：

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	阻止帯の長さ (mm)		差 (mm)
		M45	H17	
対照 (DMSO)	—	0	0	0
検 体	10	0	0	0
	30	1	< 1	< 1
	50	2	1	1
	75	3.5	2	1.5
	100	3.5	2	1.5
	150	5	4	1
	200	6	4.5	1.5
陽性対照 (Mytomyacin C)	0.1	11	2	9
陰性対照 (Kanamycin)	10	7	5	2

検体投与群では、200  $\mu\text{g}/\text{disk}$  以下の用量において両株に生育阻止の差が僅かに認められたが、陰性対照の Kanamycin で認められた生育阻止の差より小さかった。

一方、陽性対照の Mytomyacin C では、両株の間に明らかな生育阻止の差が認められた。

以上の結果より、検体は DNA 損傷誘発性が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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

### 3) 宿主経由試験

試験動物： ICR系雄マウス（7週齢、平均体重34.5g）、1群6匹

方法： LD<sub>50</sub>を基準とした経口投与による用量設定試験の結果に基づき、検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁して、50および100mg/kgの投与レベルで24時間間隔で2回、体重1kg当り20mL当りの割合で強制経口投与した。陽性対照としてdimethylnitrosamine (DMN) 50mg/kgを1回経口投与した。2回目の検体投与直後、マウスの腹腔内に対数増殖期のヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (G46株、 $4.9 \times 10^8$ 個/mL) 2mLを注入し、3時間後に屠殺したマウスの腹腔内菌液を回収し、寒天培地で2日間培養後、生存菌数および復帰変異菌数を測定した。

別にG46株を用い、*in vitro*における復帰変異試験も行った。本試験では陽性対照としてβ-propiolactone (PL)を用いた。

結果：

#### a) *in vitro* 復帰変異試験 (*S. typhimurium*, G46株)

[数値は2プレートの平均]

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	復帰変異 コロニー数/plate
対照 (5%アラビアゴム)	0	3
検体	1	3
	5	3
	10	4
	50	2
	100	4
	200	2
陽性対照 (PL)	1000	63

#### b) 宿主経由試験

[数値は6プレートの平均、( )内はSD]

試験群	総投与量 mg/kg	復帰変異 菌数/mL	生存菌数 $\times 10^8/\text{mL}$	復帰変異菌数 生存菌数 $\times 10^8$
対照群 (5%アラビアゴム)		18.2	40.4	0.48 (0.19)
検体処理群	50 $\times$ 2	12.9	35.6	0.36 (0.13)
検体処理群	100 $\times$ 2	12.5	33.1	0.39 (0.16)
陽性対照群 (DMN)	50	3749	40.2	93.5 (9.9)***

\*\*\*  $p < 0.001$  (検定方法不明)

G46株を用いた *in vitro* 復帰変異試験の結果は陰性であった。また宿主経由試験においても、検体投与による復帰変異菌数の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた dimethylnitrosamine (DMN) では明らかな復帰変異菌数の増加を示した。

以上の結果より、検体は復帰変異誘発性は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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② CHO 細胞 (HGPRT 座) を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.30)

試験機関： BASF (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1986 年

検体の純度：

試験系： チャイニーズハムスター卵巣の継代培養細胞 (CHO 細胞)

試験方法： 代謝活性化 (S9 mix) の非存在下および存在下で、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座における突然変異誘発性を試験した。

用量設定試験を行って、細胞毒性を相対クローニング効率に基づいて検討した結果、範囲 0.464~0.1  $\mu\text{g/mL}$  で毒性がみられたことから、用量の上限を 1 回目の試験では 0.1  $\mu\text{g/mL}$ 、2 回目の試験では 0.464  $\mu\text{g/mL}$  を最高用量とした。陽性対照物質として、代謝活性化の非存在下ではメタンスルホン酸エチル (EMS) およびその存在下では 3-メチルコラントレン (MCA) を用いた。試験は 5 連で行い、独立した 2 回の試験を行った。

試験結果： 結果を次頁以降の表に示す。

1 回目の試験は、以下の理由から当試験機関の受け入れ基準に完全には適合しなかった。

溶媒対照中におけるクローニング効率が劣っていた (S9 mix の非存在下で 50.25% および S9 mix の存在下で 44.75% ; S9 mix の存在下の最高濃度では、顕著な毒性影響はみられなかった)。S9 mix の非存在下の濃度 0.0464  $\mu\text{g/mL}$  (結果的に有意性の境界となった) において、突然変異体数に僅かな増加がみられた。

2 回目の試験では、対照中におけるクローニング効率および細胞毒性の用量反応関係が受け入れ可能であった。S9 mix の非存在下での突然変異体数の用量に関連した増加が、2 つの最高濃度においてみられた。S9 mix の存在下では三相性の用量反応が観察され、2 つの最低濃度および再び最高濃度レベルにおいて、突然変異率に小さいが用量に関連した増大がみられた。S9 mix および検体の毒性が、その他の用量群において突然変異体の発現を妨げていた可能性については明らかではない。

一方、両陽性対照には明らかな突然変異体数の増加がみられた。

結論： 以上の結果から、本条件下において検体は変異原性を有すると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

### 1 回目の試験

濃度 ( $\mu$ g/mL)	代謝活性化 (S-9 mix) の存在下									代謝活性化 (S-9 mix) の非存在下								
	変異原性						細胞毒性*			変異原性						細胞毒性*		
	選択培地中のコロニー数 /フラスコ (80 cm <sup>2</sup> )					突然 変異 率**	コロニー 数		%	選択培地中のコロニー数 /フラスコ					突然 変異 率**	コロニー 数		%
0	0	0	0	0	0	0	91	88	44.75	0	0	0	0	0	0	101	100	50.25
0.00464	3	2	1	3	1	6.7	95	83	44.5	0	0	0	0	0	0	95	87	45.5
0.01	2	0	0	1	1	2.7	96	100	49.0	0	0	0	0	0	0	102	91	48.25
0.0215	0	1	0	1	0	1.3	92	75	41.75	0	0	0	0	0	0	90	94	46.0
0.0464	0	0	0	0	0	0	97	99	49.0	5	8	7	2	3	16.7	72	72	36.0
0.1	0	0	0	0	0	0	86	80	41.5	1	1	3	1	2	5.3	74	75	37.25
陽性対照 EMS 300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89	106	102	85	96	318.7	62	59	30.25
陽性対照 MCA 10	44	36	35	28	23	110.7	62	71	33.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\* : クローニング効率 : コロニー数及び暴露 24 時間後の付着試験で接種した細胞数 (約 200 個) に対比した%

\*\* : 細胞 10<sup>6</sup> 個当りの突然変異体数 (細胞毒性による補正なし)

EMS : メタンスルホン酸エチル

MCA : 3-メチルコラントレン

### 2 回目の試験

濃度 ( $\mu$ g/mL)	代謝活性化 (S-9 mix) の存在下									代謝活性化 (S-9 mix) の非存在下								
	変異原性						細胞毒性*			変異原性						細胞毒性*		
	選択培地中のコロニー数 /フラスコ (80 cm <sup>2</sup> )					突然 変異 率**	コロニー 数		%	選択培地中のコロニー数 /フラスコ					突然 変異 率**	コロニー 数		%
0	0	0	0	0	0	0	103	101	51.0	0	0	0	0	0	0	144	156	75.0
0.01	4	4	6	1	5	13.3	99	91	47.5	0	0	0	0	0	0	89	93	45.5
0.0215	7	8	8	6	9	25.3	86	90	44.0	0	0	0	0	0	0	91	77	42.0
0.0464	0	0	0	0	0	0	63	56	29.75	0	0	0	0	0	0	120	94	53.5
0.1	0	0	0	0	0	0	36	44	20.0	0	0	0	0	0	0	85	89	43.5
0.215	0	0	0	0	0	0	59	54	28.25	1	4	1	4	2	8.0	110	100	52.5
0.464	7	12	12	11	12	36.0	63	50	28.25	8	8	7	2	5	20.0	60	50	27.5
陽性対照 MCA 10	16	23	18	20	22	66.0	55	63	29.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
陽性対照 EMS 300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	105	97	105	113	82	334.7	69	64	33.25

\* : クローニング効率 : コロニー数及び暴露 24 時間後の付着試験で接種した細胞数 (約 200 個) に対比した%

\*\* : 細胞 10<sup>6</sup> 個当りの突然変異体数 (細胞毒性による補正なし)

EMS : メタンスルホン酸エチル

MCA : 3-メチルコラントレン

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ ラット肝細胞を用いた *in vivo / in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

(資料 No.31)

試験機関： Hazleton Biotechnologies (オランダ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1986 年

検体の純度：

試験系： Fisher 344 系の雄ラット (体重：150～300 g) 由来の肝細胞

試験方法： 検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して、37.5～300 mg/kg の用量 (予備的な経口毒性試験の結果に基づいた用量) を、ラット各 3 匹に強制経口投与し、溶媒対照 DMSO は 2.0 mL/kg および陽性対照ジメチルニトロソアミン (DMN) は 10 mg/kg の用量で腹腔内投与した。

4 時間後にラットから肝臓を摘出してコラゲナーゼ灌流法を用いて、肝細胞を単離した。各動物からの反復培養系で UDS 試験を 3 回反復した。培養系に  $^3\text{H}$ -チミジンを加えて *in vitro* で 18～19 時間にわたって培養した後、培養細胞を洗浄してカバースリップ上に固定し、顕微鏡用スライド上にマウントした。これらのスライドを写真用エマルジョンに浸漬した後、乾燥し感光させてオートラジオグラムを作製した。さらに、肝細胞を改良ヘマトキシリン-エオシン染色手順を用いて染色した。細胞の生存率は、標識期間の開始時点で 66.4～129.1%であった。

採点： 検査前に、全てのスライドを無作為にコード化した。全てのカバースリップ上の細胞 50 個について、核上粒子数を計数して平均および標準偏差を計算した。核の 3 倍のサイズの隣接する細胞質中の粒子計数値を、核上粒子計数値から差し引いて、各細胞について正味の核上粒子計数値を求めた。

試験結果の判定基準： この試験では以下の基準に適合している場合に、UDS 活性ありと判定した。

正味の核上粒子計数値の平均が 6.26 個を上回る、または 6 個以上の粒子を有する核が少なくとも 10.2%であること、または核の少なくとも 2%に 20 個以上の粒子が含まれていること。

試験結果： 試験結果を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験群		反復	正味の核上粒子計数値 <sup>a</sup>	6個以上の粒子を有する核の平均% <sup>b</sup>	20個以上の粒子を有する核の平均% <sup>b</sup>
溶媒対照 (DMSO) 2.0 mL/kg		1	0.13	0.0	0.0
		2	0.33	0.7	0.0
		3	0.32	0.0	0.0
検体 mg/kg	300	1	0.99	1.3	0.0
		2	1.34	1.3	0.0
		3	0.48	0.7	0.0
	150	1	0.23	0.0	0.0
		2	0.23	0.0	0.0
		3	0.53	0.0	0.0
	75	1	0.71	0.0	0.0
		2	0.52	0.0	0.0
		3	0.67	0.0	0.0
	37.5	1	0.67	0.7	0.0
		2	0.59	0.0	0.0
		3	技術的な問題があり、分析用の細胞がみられなかった		
陽性対照 (DMN) 10 mg/kg		1	13.20	82.0	23.3
		2	16.63	89.3	35.3
		3	18.27	89.0	46.0

<sup>a</sup> 各カバースリップについて、50個の細胞を採点した。

<sup>b</sup> 各試験毎に3枚のカバースリップの平均値

DMN: ジメチルニトロソアミン

検体処理群のいずれも、溶媒対照との有意差がみられるほど核上粒子の増加がなかった。さらに、用量に関連した傾向も明らかではなかった。これに反して、陽性対照の DMN 処理は、UDS の発現を判定するのに用いた 3 つ全ての基準を大きく上回る大きな核上粒子の増加を誘発し、試験系が陽性対照に対して高度に感受性を有していることが実証された。

結論： 以上の結果から、検体はラット肝細胞を用いた *in vivo* / *in vitro* UDS 試験において、陰性であると判定された。