

農薬抄録

一般名：ジクロルプロップ

「植物成長調整剤」

(作成年月日) 昭和 60年 5月 30日

(改訂年月日) 昭和 60年 8月 31日
昭和 61年 3月 25日
昭和 61年 9月 10日
平成 3年 11月 31日
平成 5年 12月 23日
平成 7年 3月 21日
平成 12年 6月 1日
平成 24年 9月 27日

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者・所属) _____

	(会社名)	(担当部課)	(担当者)	(TEL)
連絡先	バイエルクロップサイエンス株式会社			

目次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	15
IV. 適用及び使用上の注意	16
V. 残留性及び環境中予測濃度関係	18
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	25
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	36
VIII. 毒性	毒-1
A. 原体(ラセミ体)を用いた試験成績	
1. 急性毒性	毒-5
2. 皮膚感作性	毒-14
3. 急性神経毒性	毒-19
4. 亜急性毒性	毒-21
5. 亜急性神経毒性	毒-42
6. 慢性毒性及び発がん性	毒-46
7. 繁殖毒性及び催奇形性	毒-92
8. 変異原性	毒-107
9. 生体機能への影響	毒-118
B. 剤形を用いた試験成績	毒-123
C. 製剤を用いた試験成績	毒-133
D. 参考資料	毒-141
IX. 動植物及び土壌等における代謝・動態	代-1
I. 動物代謝試験	代-6
II. 植物代謝試験	代-26
III. 土壌中動態試験	代-32
IV. 水中動態試験	代-37
V. その他	代-50

I. 開発の経緯

ジクロロプロップ (dichlorprop) は、その低濃度の散布液処理により作物を枯死させることなく落下の防止、幼果の落果促進 (摘果) 又は果実の熟期促進と言った植物生育調節剤としての作用を示す一方、高濃度の散布液処理では灌木類までも枯死させることが知られている。

本品の植物生育調節作用の発見は早く、 年 (年) に および
等が 及び
と比較して発根促進効果が優れていると報告している。また、同様な報告が 年に
等によって に発表されており、
この頃と考えられる。一方、本品の
使用はこれよりも遅く、 を
対象として開発された。

我が国においては、米国 社よりジクロロプロップを 4.5%含有する液剤を導入し、 年度 (年度) より公益財団法人 日本植物調節剤研究協会での仁果類果実 (りんご及びなし) の落果防止効果を判断する試験が開始され、「りんご」及び「なし」でそれぞれ 年 (年) 及び 年 (年) に実用化の判定を受けた。
また、 年 (年) には農林水産省においてりんごの収穫期前の落果が難防除の一つとして指定され、本品の 4.5%液剤はりんごの落果防止剤として同省の新農薬開発促進事業の対象薬剤として指定された。

本品は、 年 (年) に「りんご (品種: つがる及びデリシャス系)」の落果防止剤としてジクロロプロップ 4.5%液剤が新規農薬登録され、その後の数々の農薬登録事項変更登録を経て現在の「りんご」及び「なし」の落果防止剤として使用されている。

本品の開発者である 社の農薬事業部は 社に売却され、その後の数々の合併等を経て現在のドイツ バイエルクロップサイエンス社 (Bayer CropScience AG) に至っている。

残留農薬安全性評価委員会は、1996 年に本剤の ADI を、ラット発がん性試験における無毒性量 2.24 mg/kg/day を基に安全係数 100 として 0.022 mg/kg/day と評価している。

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

海外における農薬登録状況であるが、

で の農薬登録がなされている。

ジクロルプロップに関して、国際機関 (Joint Meeting of Pesticide Residue、JMPR)による評価は現在まで行われていない。Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA)はジクロルプロップのADIを以下のとおり評価している。

評価対象	評価機関	評価年	ADI/ARfD		設定根拠	安全係数
ジクロルプロップ	APVMA	1998	ADI	0.03	ジクロルプロップ イヌ 13 週間混餌投与試験 NOEL 3.1 mg/kg/day	100

評価対象	評価機関	評価年	ADI/ARfD		設定根拠	安全係数

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

ジクロロプロップ (dichlorprop) (ISO 名)

2) 別 名

商品名：ストッポール (Stop Fall)

試験名：A-365 (有効成分)、AXF1072 (製剤)

3) 化学名

IUPAC 名：(RS)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

IUPAC 名 (英名)：(RS)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propionic acid

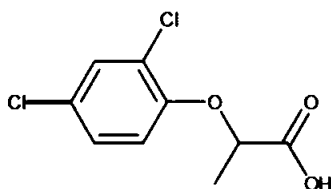
CA 名：2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸

CA 名 (英名)：2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid

MAFF 名：トリエタノールアミン=2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸塩

MAFF 名 (英名)：triethanolamine 2-(2,4-dichlorophenoxy)propionate

4) 構造式



5) 分子式

$C_9H_8Cl_2O_3$

6) 分子量

235.07

7) CAS No.

120-36-5

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- (1) 外観・臭気 黄褐色・粉末固体、フェノール臭
(官能法、 1994年)
- (2) 密度 1.45 g/cm³ (25±1°C)
(比重瓶法、 GLP、1994年)
- (3) 融点 111.5 ~ 115.5 °C
(キャピラリー法、 GLP、1994年)
- (4) 沸点 228 °Cで変色・分解のため測定不能
(Siwoloboffの変法、 GLP、2001年)
- (5) 蒸気圧 1.333×10⁻⁵Pa 以下 (25±1°C)
(気体流動法、 GLP、1994年)
- (6) 溶解度
水 0.595 g/L (25°C)
(フラスコ法、 GLP、1994年)
- 有機溶媒 (被検物質として、 使用)
- | | |
|-------------|-------------------|
| n-ヘプタン | 0.898 g/L (20 °C) |
| キシレン | 46.1 g/L (20 °C) |
| 1,2-ジクロロエタン | 93.1 g/L (20°C) |
| メタノール | >250 g/L (20°C) |
| n-オクタノール | >250 g/L (20°C) |
| アセトン | >250 g/L (20°C) |
| 酢酸エチル | >250 g/L (20°C) |
- (以上、フラスコ法、 GLP、2000年)
- (7) 解離定数 pKa=3.29 (25±1°C)
(電気伝導度法、 GLP、1994年)
- (8) 分配係数 (n-オクタノール/水) logPow=1.11 (pH5、25±1°C)
logPow<1 (pH7 及び 9、25±1°C)
(フラスコ振とう法、 GLP、1994年)
- (9) 生物濃縮性 n-オクタノール/水 分配係数 (log Pow) が 3.5 未満であるため、当該試験の実施を省略する。

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

(10) 土壌吸着性

土壌の種類 (採取地)	灰色低地土 (高知)	単色黒ボク土 (北海道)	灰色低地土 (和歌山)	砂丘未熟土 (宮崎)
K^F_{ads}	0.611	3.36	0.961	0.784
Oc%	1.24	2.45	2.17	0.96
$K^F_{ads_{oc}}$	49.3	137	44.3	81.7

(25°C、OECD106、バッチ平衡法、GLP、2001年)

(11) 加水分解性 (被検物質として、 を使用)

pH 5, 7 及び 9 で安定 (25±1°C、30 日間)

(米国 EPA 161-1、GLP、1993年)

(12) 水中光分解性

滅菌蒸留水 $t_{1/2}$ = 81.53 時間 (25°C、光強度 472W/m²、290~800nm)

滅菌蒸留水 $t_{1/2}$ = 16.2 日 (東京春期太陽光下、申請者が算出)

自然水 $t_{1/2}$ = 57.27 時間 (25°C、光強度 472W/m²、290~800nm)

自然水 $t_{1/2}$ = 11.4 日 (東京春期太陽光下、申請者が算出)

(9 農産第 5089 号、GLP、2000年)

(13) 熱安定性

約 228°C で熱分解開始

(DSC 法、GLP、2001年)

(14) UV、IR、MS 及び NMR (¹H 及び ¹³C) スペクトル

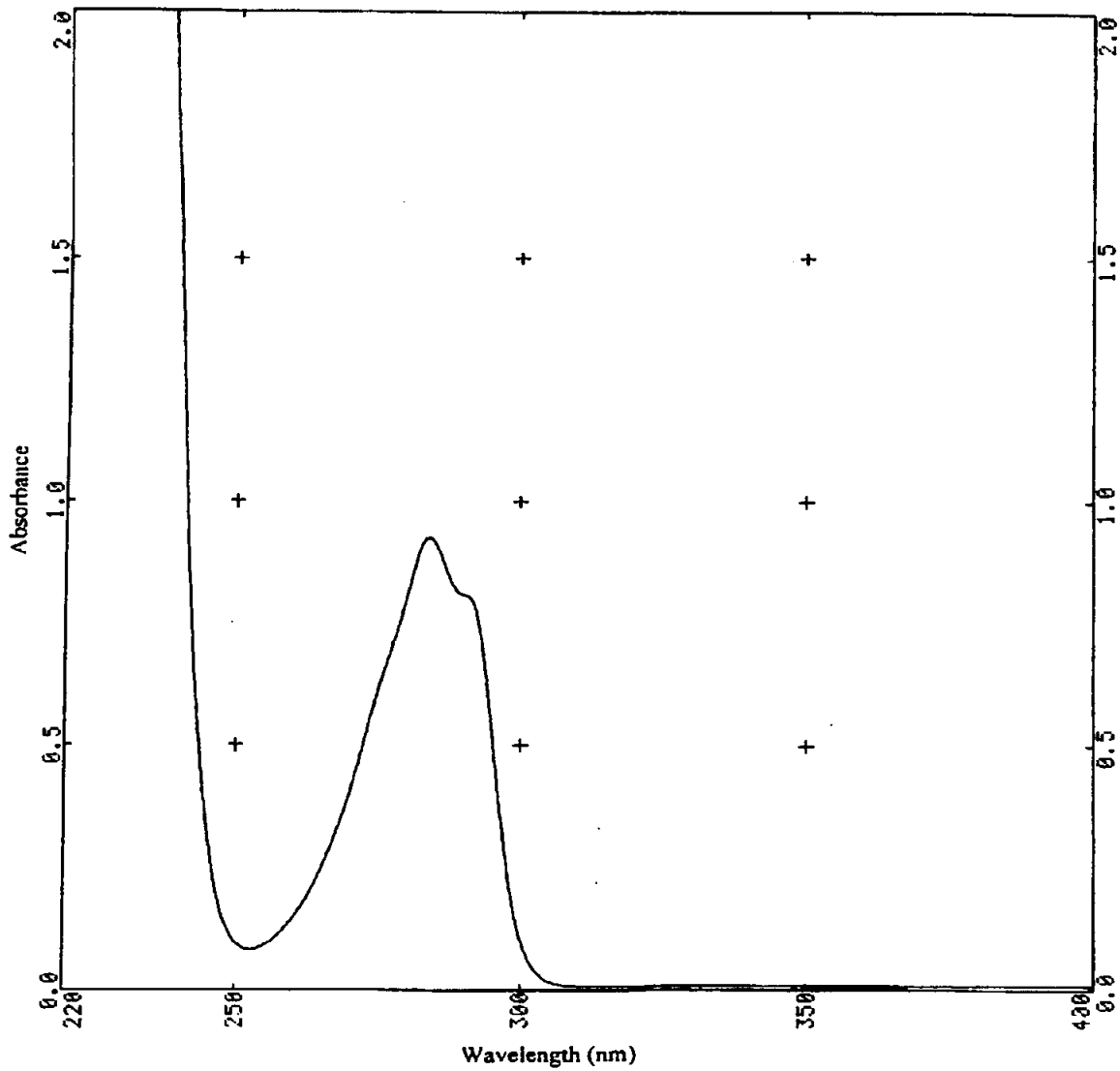
項目	結果
① UV (紫外/可視吸収 スペクトル)	6~8 頁を参照 (OECD101、UV-VIS) (GLP、2000年) 被検物質： 機器 : Unicam 8755 UV 可視吸光分光光度計 波長範囲 : 220~800 nm 光路長 : 1cm 測定濃度 : 23.8 及び 119 mg/L 測定溶媒 : 蒸留水、0.1M 塩酸溶液及び 0.1M 水酸化ナトリウム溶液

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

項 目	結 果
② IR (赤外スペクトル)	9 頁を参照 (臭化カリウム錠剤法) (、 GLP、2000 年) 被検物質： 機器 : Mattson Galaxy 3020 フーリエ変換赤外分光計 範囲 : 4000~550 cm ⁻¹ 解像 : 4cm ⁻¹
③ MS (質量スペクトル)	10 頁を参照 (電子衝撃イオン化[EI]法) (、 GLP、2000 年) 被検物質： 機器 : VG 分析用 7070E 質量分析器 イオン化エネルギー : 70 eV イオン化源温度 : 220°C 走査範囲 : 35 - 300 amu 走査時間 : 2.0 秒 / decade.
④ ¹ H-NMR (¹ H-核磁気共鳴 スペクトル)	11 頁を参照 (、 GLP、2000 年) 被検物質： 機器 : JOEL GX400MHz 核磁気共鳴分光計 溶媒 : CDCl ₃ 内部標準 : TMS
⑤ ¹³ C-NMR (¹³ C-核磁気共鳴 スペクトル)	12 頁を参照 (、 GLP、2002 年) 被検物質： 機器 : JOEL GX400MHz 核磁気共鳴分光計 溶媒 : CDCl ₃ 内部標準 : TMS

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

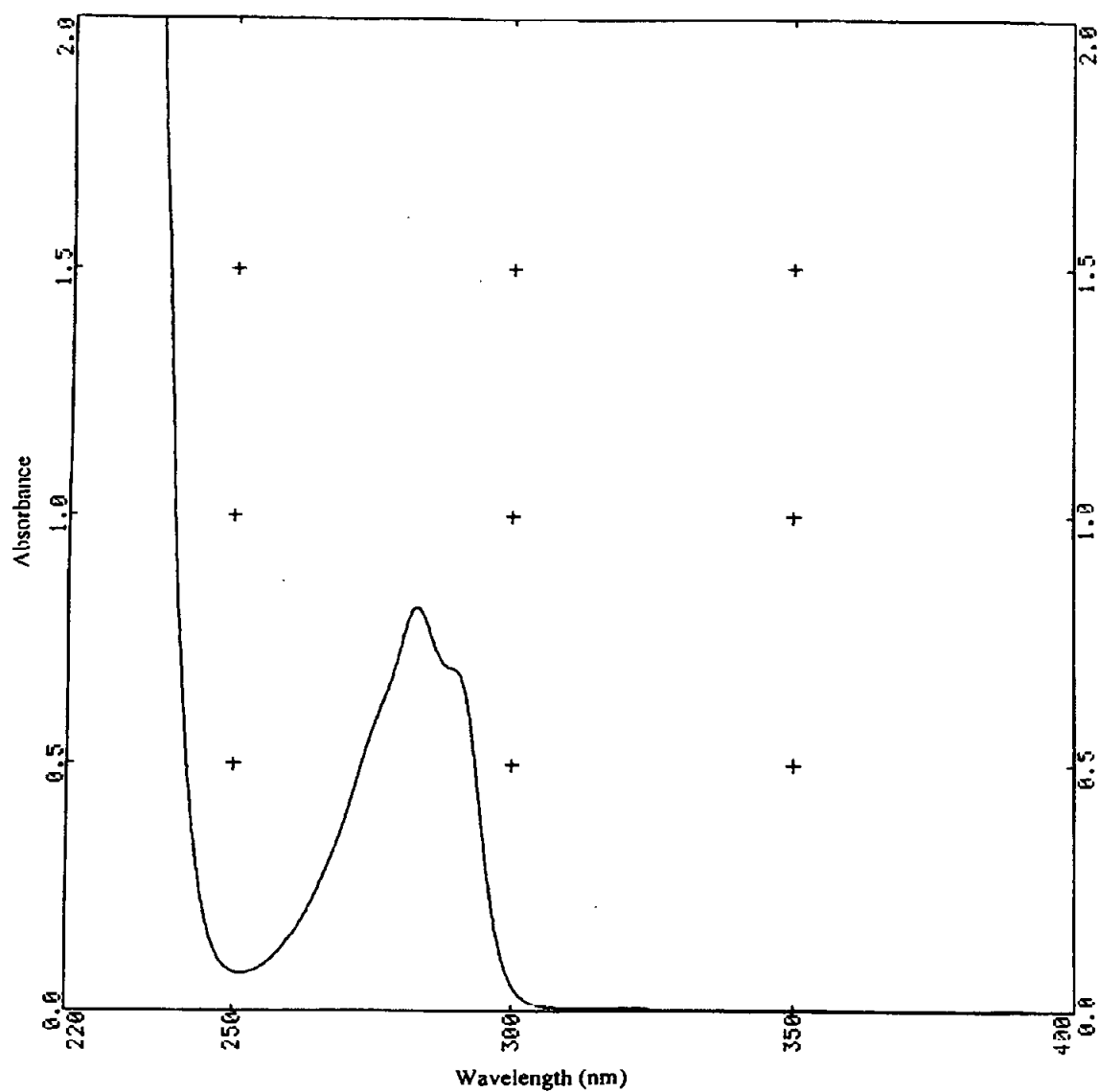
UV スペクトル (例、濃度 119mg/L、溶媒：蒸留水)



溶媒	濃度 (mg/L)	λ max (nm)	吸光度	ϵ (dm ³ /mol/cm)
蒸留水	23.8	230	0.913	9020
	119	284	0.928	1830
		290(shoulder)	0.811	1600

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

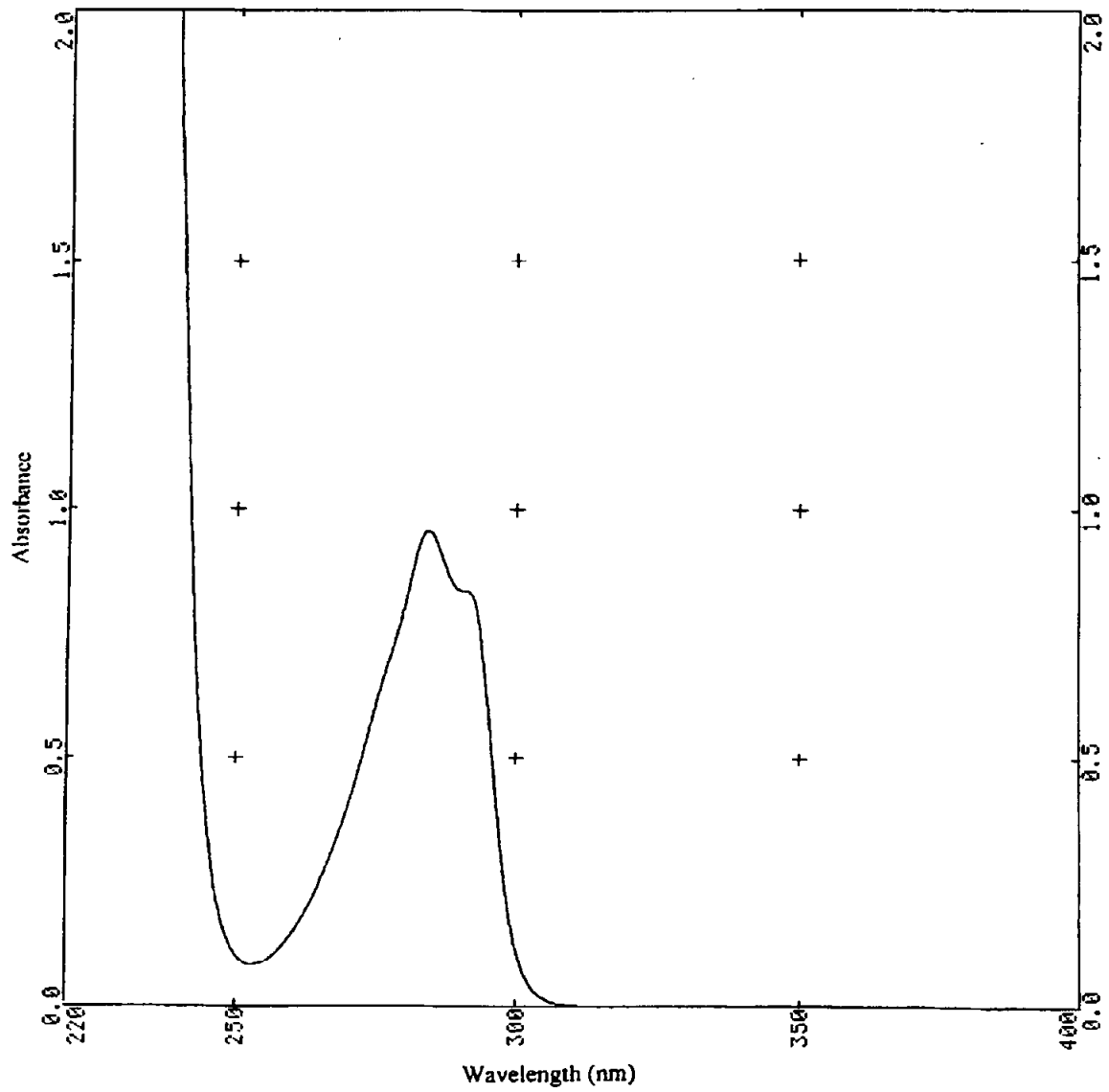
UV スペクトル (例、濃度 119mg/L、溶媒 : 0.1M HCl)



溶媒	濃度 (mg/L)	λ max (nm)	吸光度	ϵ (dm ³ /mol/cm)
0.1M HCl	23.8	228	0.842	8320
	119	283	0.818	1620
		289(shoulder)	0.695	1370

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

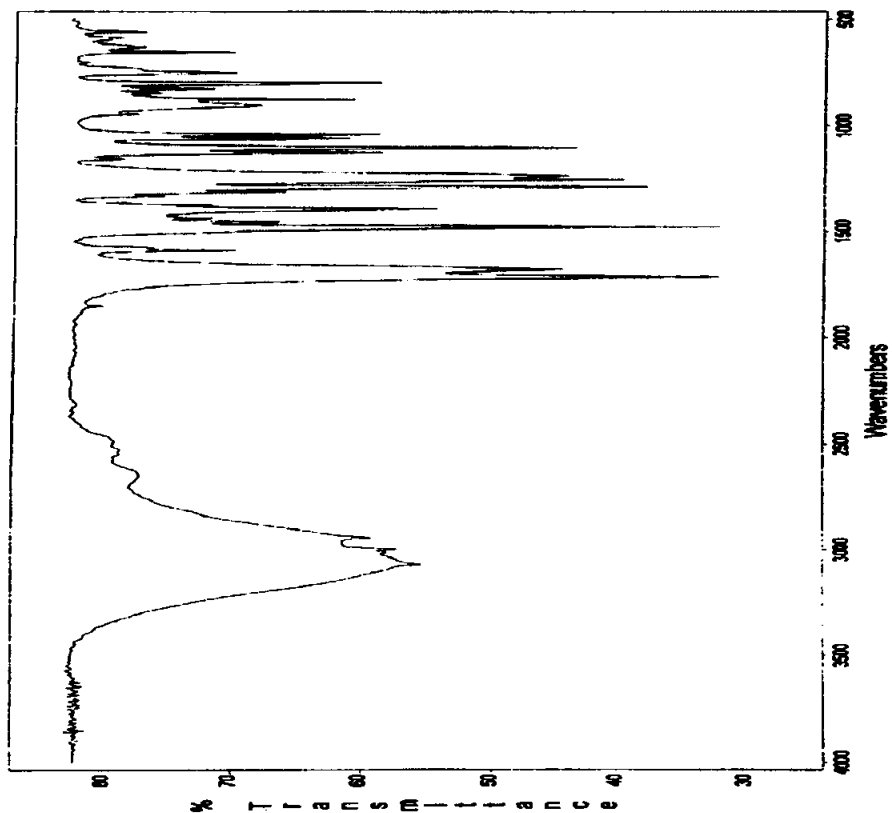
UV スペクトル (例、濃度 119mg/L、溶媒 : 0.1M NaOH)



溶媒	濃度 (mg/L)	λ max (nm)	吸光度	ϵ (dm ³ /mol/cm)
0.1M NaOH	23.8	230	0.899	8880
	119	284	0.958	1890
		291(shoulder)	0.839	1660

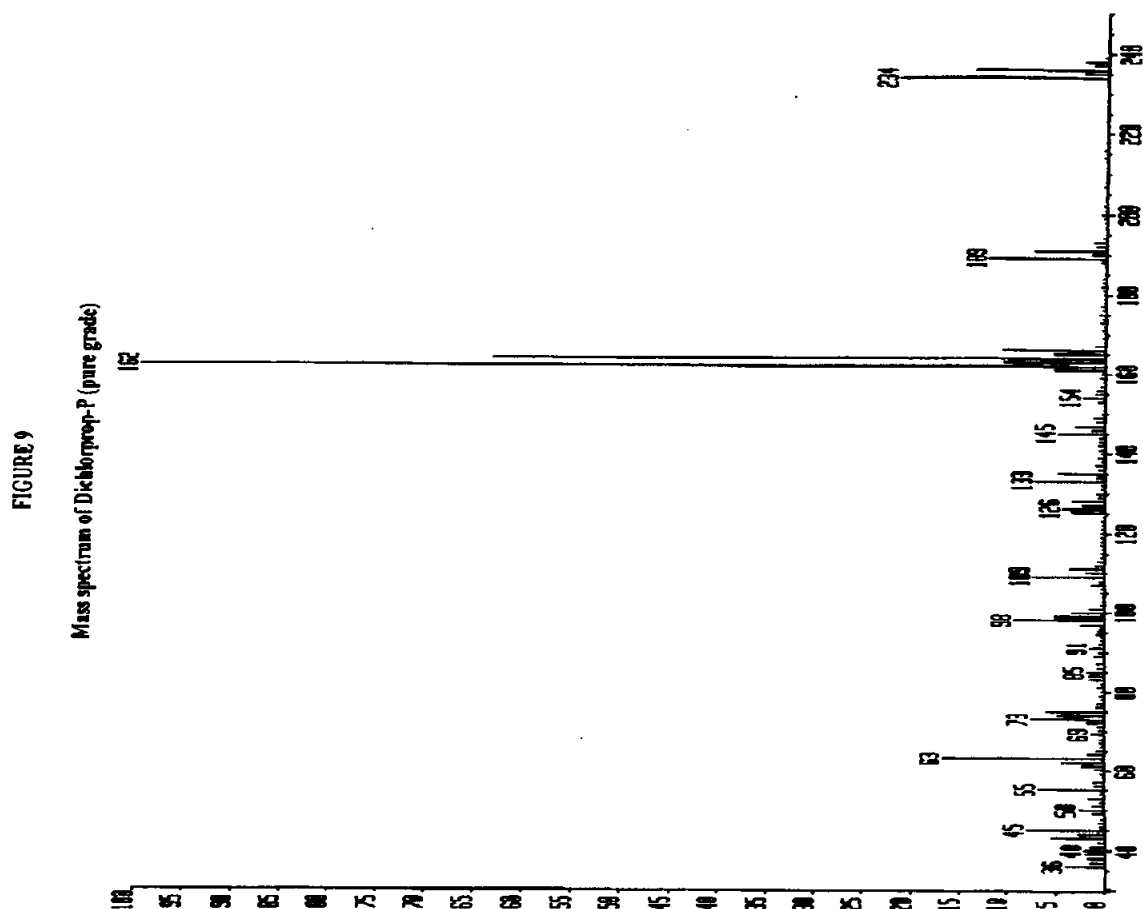
IR スペクトル

FIGURE 7
Infrared spectrum of Dichlorprop-P (pure grade)



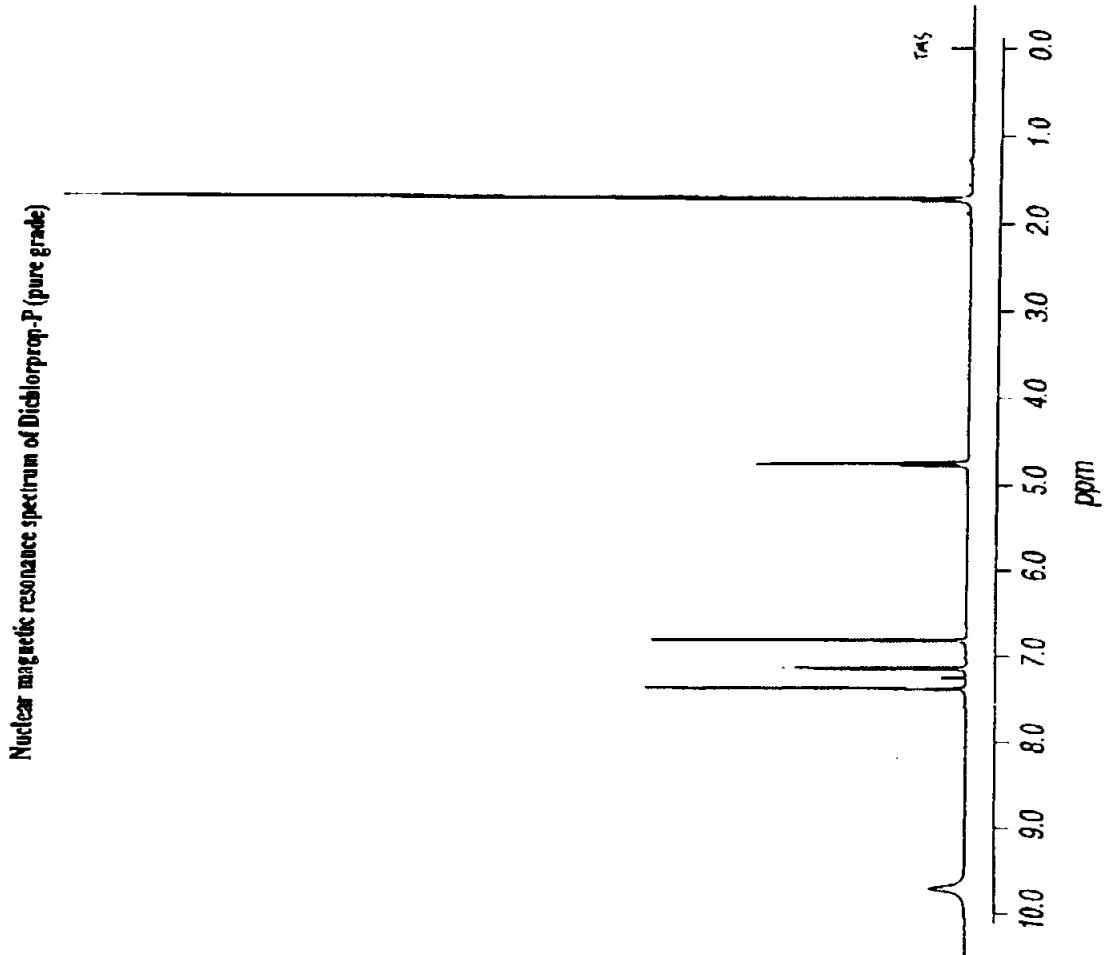
振動数 (cm ⁻¹)	所見	帰属
2500~3500	中程度の広幅吸収帯	O-H 伸縮 (H-結合)
3066	弱い鋭吸収帯	C-H (芳香族) 伸縮
2840~3000	弱い鋭吸収帯	C-H (アルキル) 伸縮
1714	強い鋭吸収帯	C=O 伸縮 (H-結合)
1200~1600	強い鋭吸収帯	以下を含む領域： C-C (報告属) 伸縮 CH ₃ 変角 C-OH 面内変角
1000~1200	中程度の鋭吸収帯	以下を含む領域： C-H (芳香族) 面内変角 C-O-C 伸縮
<1000	弱い鋭吸収帯	以下を含む領域： C-H (芳香族) 面外変角 C-OH 面外変角 骨格振動

MS スペクトル

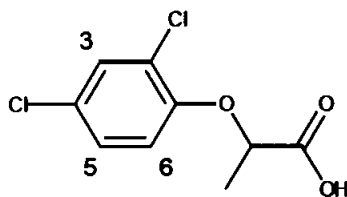


ピーク -m/z	帰属
234	分子イオン
189	分子イオンから COOH 喪失
162	m/z=169 フラグメントイオンから CHCH ₃ 喪失

¹H-NMR スペクトル

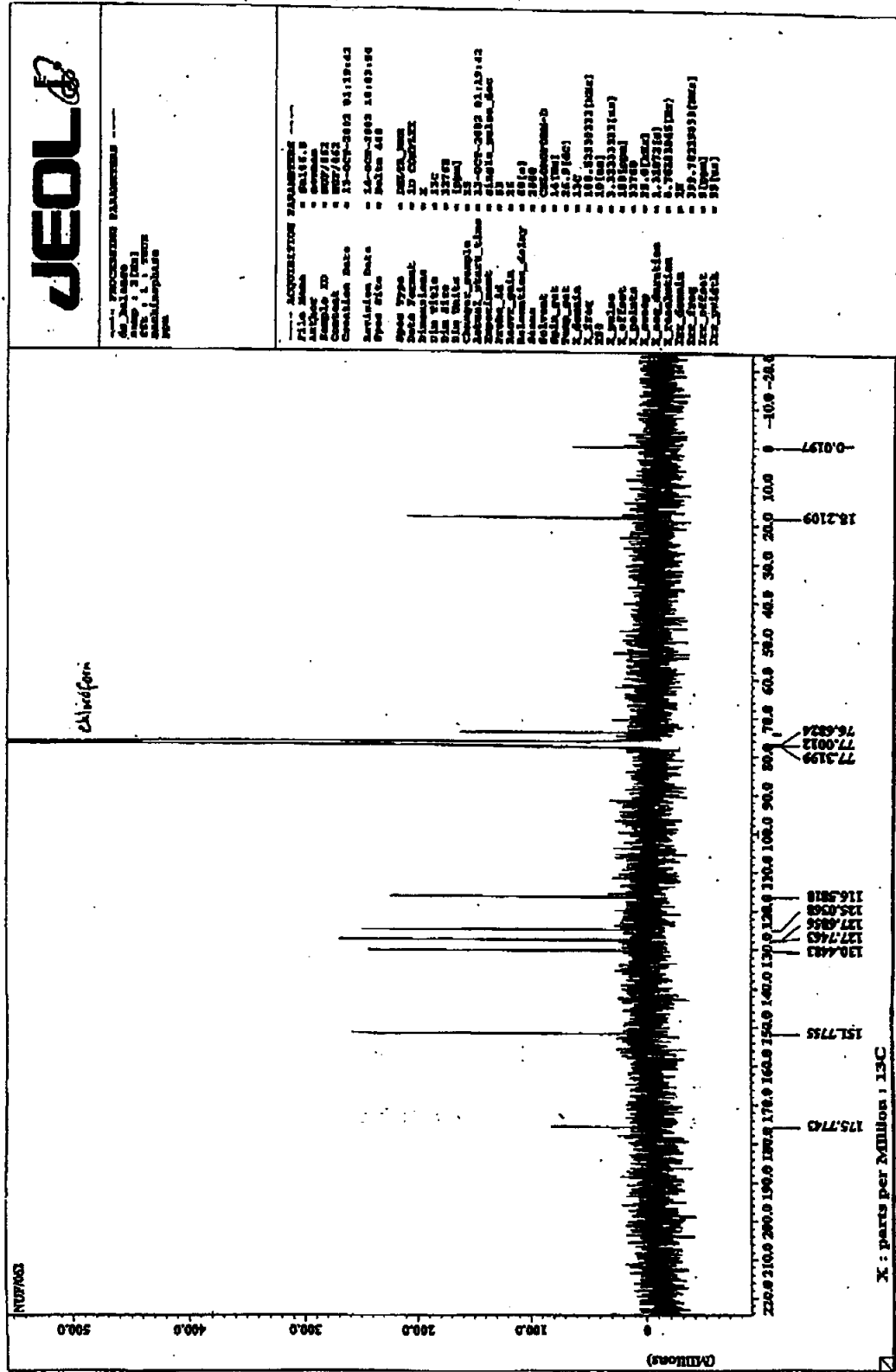


化学シフト (ppm、対 TMS)	帰属
9.71	CO ₂ H
7.38	H-C ³
7.3	solvent
7.14	H-C ⁵
6.82	H-C ⁶
4.76	CH ₃ CH
1.70	CH ₂ CH



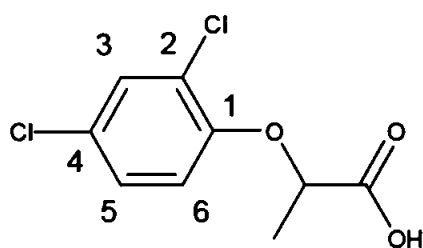
¹³C スペクトル

FIGURE 1
Nuclear magnetic resonance (¹³C) spectrum of Dichlorprop-P



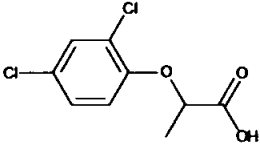
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

化学シフト (ppm、対 TMS)	帰属
18.2	C-CH ₃
74.0	C-CH ₃
77.0	solvent
116.6	C ⁶
125.0	C ²
127.69	C ⁵
127.75	C ⁴
130.4	C ³
151.8	C ¹
175.9	C=O



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

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ジクロロプロップ	(RS)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸		$C_9H_8Cl_2O_3$	235.07		

4. 製剤の成分組成

4.5%ジクロロプロップ液剤

ジクロロプロップ

4.5%

水等

95.5%

Ⅲ. 生物活性

本剤の高濃度散布では除草剤の作用を示し、灌木類までも枯死させる一方、低濃度散布では植物成長調節剤としての作用を示している。すなわち対象作物を枯死させることなくその成長の生理的な過程に作用し、落果の防止、幼果の落果促進（摘果）あるいは果実の熟期を促進するなどの作用を発現する。

ジクロルプロップの植物成長調節剤としての作用機構については、その作用性から考えて 1-ナフチル酢酸（naphthyl acetic acid、NAA）等のようなオーキシシン活性によると考えられる。クーパー等によると NAA の様な外から与えたオーキシシンは酵素的にエチレンの生成を制御する作用を高める同時に、成長ホルモン経路を通じて果実の離層形成を遅らせて、落果を抑制すると考えられている。また、オーキシシン作用活性が直接セルラーゼ活性を抑制して、離層形成を抑制するためともいわれている。

これとは反対にかんきつ類の摘果に使用する場合は、NAA と同様に本剤を散布したみかんの樹では葉からエチレンが発生しこれにつれて呼吸の増加が認められる。呼吸が増加することにより、呼吸に必要な光合成産物（呼吸基質）が減少し栄養水準の低下をもたらし、小果の落果（摘果効果）を導くと考えられる。高温下、遮光下で落果が増加することもこれらの条件下で呼吸が増大することが、落果と呼吸量との関係を示唆している。

以上の如く本剤の散布によりエチレンの生成が増加あるいは減少することにより、落果を促進あるいは防止すると考えられている。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

ストップボール液剤（ジクロルプロップ液剤、ジクロルプロップ含有量：4.5%）

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジクロルプロップを含む農薬の総使用回数
りんご		1000～1500倍	300～600 L/10a	収穫開始予定日の25日～7日前 (但し、2回散布の場合は10日程度間隔をあける)	2回以内	立木全面散布	2回以内
なし (赤なし、ただし、王秋を除く)	収穫前落果防止	2000～3000倍	200～300 L/10a	収穫開始予定日の14日～7日前	1回		1回
なし (青なし)		1500～2000倍					
なし (王秋)		2000～3000倍		収穫開始予定日の30日～7日前			

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤の所要量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布すること。なお、調製した薬液はその日のうちに使用すること。
- (2) 本剤は植物ホルモン剤であり、散布条件によって、薬効、薬害に影響が現われやすいので、他剤との混用はさけること。
- (3) 展着剤は加用しないこと。
- (4) 本剤の効果は遅効的で、効果が発現するまでに5～7日かかるので散布適期を失ないように散布すること。散布が遅れると効果が劣る場合がある。
- (5) 散布後に降雨があっても再散布しないこと。
- (6) 本剤は一般作物にかかると微量で薬害を生ずるおそれがあるので、他の作物（やまのいも等の根部を収穫するものを含む）に隣接した場所では使用しないこと。

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

(7) りんごに使用する場合は次の事項に注意すること。

- ① 1回散布（収穫開始予定 25 日前）で落果防止効果があるが、より安定した効果を発現させる必要のある場合には2回目を 10 日程度間隔をあげた後、収穫開始予定 7 日前までに散布すること。
- ② 早生品種は、収穫時期が高温であり、熟期促進作用がみられることがあるので、収穫遅れにならないよう注意し、収穫後の管理（低温貯蔵等）を十分行うこと。
- ③ 散布により軟化が起こる場合があるので、後期落果の少ない品種には使用しないこと。
- ④ 下記以外の品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬効、薬害を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

「つがる、きおう、デリシャス系、紅玉、千秋、王林、北斗、ジョナゴールド、きたろう、さんたろう、未希ライフ」

(8) なしに使用する場合は次の事項に注意すること。

- ① 樹勢の弱い樹（特に長十郎）では薬害（早期落葉）の生ずるおそれがあるので使用をさけること。
- ② 無袋栽培の二十世紀、おさゴールド、ゴールド二十世紀、おさ二十世紀では果実に薬害の生ずるおそれがあるので使用をさけること。

(9) 使用の際には薬液が葉先からしたたり落ちない程度に樹全体にむらなく、ていねいに散布すること。

(10) 本剤散布に用いた器具は使用後できるだけ早く十分洗浄し、他の用途に使用する場合は薬害の原因にならぬように注意すること。

(11) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨
この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び環境中予測濃度関係

1. 作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料に塩酸をくわえ、アセトンで抽出、液液分配で精製、トリクロルエチルエステル化後、フロリジルのカラムクロマトグラフィーで精製、ガスクロマトグラフィー（ECD）で定量する。

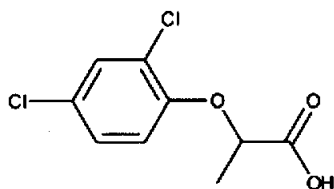
(2) 分析対象化合物

一般名：ジクロロプロップ

化学名：(RS)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

分子式：C₉H₈Cl₂O₃

分子式：235.07



(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型（有効成分量） 希釈倍数又は使用量・ 使用 方 法	試 料 調 製 場 所	使用 回数	経 過 日 数	分析値（ppm）			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					（財）日本食品 分析センター		（株）化学分析 コンサルタント	
りんご (無袋) (果実) 昭和54年 (1979年)	トリエタノールアミン =2-(2,4-ジクロロフェノキ シ)プロピオン酸塩 4.5%液剤 1000倍希釈、 不明（長野）、 30L/本（山形）、 2回散布	長野県 農業総合 試験場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	13	<0.01	<0.01	0.02	0.02
		山形県 園芸 試験場	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	19	<0.01	<0.01	0.02	0.02

分析値は (RS)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸の値

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は使用量・ 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品 分析センター		日産化学工業(株)	
りんご (有袋) (果実) 昭和55年 (1980年)	トリエタノールアミン =2-(2,4-ジクロロフェノキ シ)プロピオン酸塩 4.5%液剤 1000倍希釈、 550L/10a(長野) 不明(岩手) 2回散布	長野県 果樹試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	0	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			2	3	0.005	0.005	0.006	0.006
			2	7	0.010	0.010	0.007	0.006
			2	14	0.010	0.010	0.010	0.008
		岩手県 園芸試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	0.005	0.005	0.008	0.007
			2	7	0.010	0.009	0.009	0.008
			2	15	0.020	0.020	0.013	0.010
りんご (無袋) (果実) 昭和55年 (1980年)	トリエタノールアミン =2-(2,4-ジクロロフェノキ シ)プロピオン酸塩 4.5%液剤 1000倍希釈、 550L/10a(長野) 不明(岩手) 2回散布	長野県 果樹試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	0	0.028	0.027	0.026	0.024
			2	3	0.009	0.008	0.016	0.012
			2	7	0.008	0.008	0.013	0.011
			2	14	0.008	0.007	0.019	0.018
		岩手県 園芸試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	0	0.030	0.030	0.058	0.050
			2	3	0.028	0.028	0.056	0.049
			2	7	0.018	0.018	0.029	0.028
			2	15	0.012	0.011	0.027	0.026

分析値は(RS)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸の値

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用量・ 使用 方 法	試 料 調 製 場 所	使用 回数	経 過 日 数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品 分析センター		—	
りんご (無袋) (果実) 昭和57年 (1982年)	トリエタノールアミン =2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸塩 4.5%液剤 1000倍希釈 350L(盛岡)~ 400L(長野)/10a 1回散布	農林水産省 果樹試験場 盛岡支場	0	—	<0.005	<0.005	/	/
			1	0	0.032	0.031		
			1	7	0.020	0.019		
			1	14	0.012	0.011		
			1	20	<0.005	<0.005		
			1	25	<0.005	<0.005		
			1	30	<0.005	<0.005		
		長野県 果樹試験場	0	—	<0.005	<0.005		
			1	0	0.068	0.068		
			1	7	0.016	0.015		
			1	14	<0.005	<0.005		
			1	20	<0.005	<0.005		
			1	25	<0.005	<0.005		
			1	30	<0.005	<0.005		
					(財)日本食品 分析センター		日産化学工業(株)	
りんご (無袋) (果実) 昭和60年 (1985年)	トリエタノールアミン =2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸塩 4.5%液剤 1000倍希釈、 420L(青森)~ 500L(長野)/10a 2回散布	青森県 りんご 試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	15	0.015	0.014	0.011	0.010
		長野県 果樹 試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	15	0.006	0.006	0.038	0.038

分析値は (RS) -2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸の値

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用量・ 使 用 方 法	試 料 調 製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 日本食品 分析センター		日産化学工業(株)	
なし (無袋：埼玉 及び 有袋：鳥取) (果実) 昭和60年 (1985年)	トリエタノールアミン =2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸塩 4.5%液剤 1500倍希釈、 180L(埼玉)~ 300L(鳥取)/10a 1回散布	埼玉県 園芸試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	7	0.012	0.012	0.020	0.018
			1	14	0.008	0.008	0.029	0.028
		鳥取県 園芸試験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	8	0.005	0.005	0.011	0.010
			1	15	<0.005	<0.005	0.013	0.012

分析値は (RS) -2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸の値

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

2. 土壌残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を塩酸酸性化でアセトン抽出し、ジクロロメタン転溶後にブチルエステル化を行い、*n*-ヘキサンで転溶する。フロリジルカラムによる精製後にガスクロマトグラフ (ECD) で分析する。

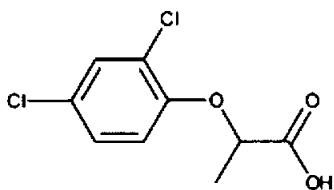
(2) 分析対象の化合物

一般名：ジクロルプロップ

化学名：(RS)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

分子式：C₉H₈Cl₂O₃

分子量：235.07



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

(3) 残留試験結果

① 圃場試験（畑地土壌）

推定半減期

火山灰・埴壤土：1日以内

洪積・埴土：1日以内

分析機関：財団法人 日本食品分析センター

試料調製 及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
神奈川県園芸試験場 (根府川分場) 畑地土壌 (火山灰・埴壤土) 昭和54年度 (1979年度)	100ppm水溶液 300L/10a	0	—	<0.03	<0.03
		1	0	0.44	0.44
		1	1	0.13	0.12
		1	3	0.09	0.09
		1	7	0.16	0.16
		1	10	0.07	0.06
		1	20	<0.03	<0.03
		1	31	<0.03	<0.03
高知県果樹試験場 畑地土壌 (洪積・埴土) 昭和54年度 (1979年度)	100ppm水溶液 300L/10a	0	—	<0.03	<0.03
		1	0	0.66	0.64
		1	1	<0.03	<0.03
		1	3	<0.03	<0.03
		1	7	<0.03	<0.03
		1	10	<0.03	<0.03
		1	20	<0.03	<0.03
		1	30	<0.03	<0.03

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

② 容器内試験（畑地土壌）

推定半減期

火山灰・植壤土：6日、

洪積・植壤土：3日

分析機関：財団法人 日本食品分析センター

試料調製 及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
神奈川県園芸試験場 (根府川分場) 畑地土壌 (火山灰・植壤土) 昭和54年度 (1979年度)	純品 1.84 ppm 36.8µg/乾土20g (30℃)	0	—	<0.03	<0.03
		1	0	1.80	1.76
		1	1	1.50	1.50
		1	3	1.40	1.30
		1	7	0.84	0.80
		1	13	0.10	0.10
		1	20	<0.03	<0.03
		1	30	<0.03	<0.03
野菜試験場（武豊） (洪積・植壤土) 畑地土壌 昭和54年度 (1979年度)	純品 1.84 ppm 36.8µg/乾土20g (30℃)	0	—	<0.03	<0.03
		1	0	1.83	1.72
		1	1	1.65	1.38
		1	3	0.84	0.81
		1	7	0.19	0.18
		1	13	<0.03	<0.03
		1	20	<0.03	<0.03
		1	30	<0.03	<0.03

3. 後作物残留性試験

土壌残留性試験（圃場試験）での推定半減期が100日未満であるため、本試験を省略する。

4. 環境中予測濃度算定関係

水質汚濁性

ジクロロプロップは水田において使用されないため、本試験の実施を省略する。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当たりの 供試数	試験 方法	試験 水温	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験 機関 (報告年)	記 載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体 (99.7%)	コイ	10	止水式	21.5~ 22.5℃	598 [596 ^a]	240 [239 ^a]	180-320 [179-319 ^a]	182 [181 ^a]	(1990)	26
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 (>95.0%)	オミジンコ	20	止水式	21.3~ 21.7℃	780 ^a	290 ^a	—	—	(2004)	27
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体 (>95.0%)	緑藻 ^b	初期濃度 10 ⁴ 細胞 /mL	振とう 培養	24± 1℃	ErC ₅₀ (0-72h) 1200 ^a NOECr (0-72h) 125 ^a				(2004)	29
4	魚類急性毒性試験 15.5%液剤	コイ	20	止水式	25± 1℃	>400	>400	>400	>400	(1979)	31
5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 4.5%液剤	オミジンコ	20	止水式	20.6~ 20.7℃	>1000	>1000	—	—	(2004)	32
6 GLP	藻類生長阻害試験 4.5%液剤	緑藻 ^b	初期濃度 10 ⁴ 細胞 /mL	振とう 培養	23.0~ 23.2℃	ErC ₅₀ (0-72h) >1000 NOECr (0-72h) 1000				(2004)	33

a: 有効成分値(ジクロロプロップとして)

b: *Pseudokirchneriella subcapitata*

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

水産動植物への影響に関する試験

1) ジクロロプロップ原体のコイを用いた魚類急性毒性試験 (資料 No. 水産 1)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：1990年

被験物質： ジクロロプロップ原体 (純度 99.7%)

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1群各 10匹、体長 2.1 ± 0.20 cm、体重 0.20 ± 0.023 g (平均±標準偏差)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 試験液量 3L/容器 (0.67g 魚/L)

照明 16 時間明/8 時間暗

溶存酸素 6.4~9.2mg/L

pH 7.9~8.9

試験液の調製方法；

対照区は水道水とした。

試験水温； 21.5~22.5°C

【結果】

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	180	320	560	1000
	実測濃度	0h	99.2	分析せず ^a	297	分析せず ^a
2h		93.6	分析せず ^a	317	分析せず ^a	905
24h		101	分析せず ^a	290	分析せず ^a	860
48h		94.9	分析せず ^a	319	分析せず ^a	1010
96h		101	分析せず ^a	324	分析せず ^a	1010
LC ₅₀ (mg/L) ^a [95%信頼限界]	24h	598 [524~753]		(596 [522~751]) ^b		
	48h	240 [180~320]		(239 [179~319]) ^b		
	72h	180~320 [算出できず ^a]		(179~319 [算出できず ^a]) ^b		
	96h	182 [160~229]		(181 [160~228]) ^b		
NOEC (mg/L) ^a		100 (99.7) ^b				

a：設定濃度に基づく

b：有効成分換算値(申請者の計算による)

180mg/L以上の区で、平衡失調、自発運動の抑制、運動停止等が認められた。

試験液中の被験物質の実測濃度は、試験期間中、設定濃度に対し±20%以内を維持していたため、設定濃度に基づいて LC₅₀ 及び NOEC を算出した。

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

2) ジクロロプロップ原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 水産 2)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2004年

被験物質： ジクロロプロップ原体 (純度 >95.0%)のジメチルアミン塩

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体)
1 群各 20 頭 (10 頭/容器、2 反復)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 試験液量 200mL/容器
照明 16 時間明/8 時間暗
溶存酸素 8.3～8.5 mg/L
pH 7.9～8.0

試験液の調製方法；

3272 mg の被験物質を試験水に加え 2L に定容し、1000 mg a.i./L の試験液とした。
この溶液を試験水で希釈し、10、18、32、56、100、180、320 及び 560mg/L 試験液とした。

また、試験水のための陰性対照区を設けた。

試験水温； 21.3～21.7°C

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

【結果】

表1 ジクロルプロップジメチルアミン塩の結果

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 ^a		0	10	18	32	56	100	180	320	560	1000
		実測濃度 ^a	0h	<0.17	10.1	NA	31.9	NA	102	NA	318	NA
		48h	<0.17	9.84	NA	31.4	NA	100	NA	312	NA	891
遊泳阻害数		48h	0	0	0	0	0	0	7	11	15	20
EC ₅₀ (mg/L) ^b		24h	780 [680~880]									
[95%信頼限界]		48h	290 [240~360]									

a : ジクロルプロップとしての値

b : 設定濃度に基づく(ジクロルプロップとしての値)

NA : 分析せず

ジクロルプロップの EC₅₀(48h)値は 290 mg/L であった。

試験液中のジクロルプロップの実測濃度は、試験期間中、設定濃度に対し±20%以内を維持していたため、設定濃度に基づいて EC₅₀ を算出した。

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

3) ジクロロプロップ原体の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水産 3)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2004 年

被験物質： ジクロロプロップ原体 (純度 >95.0%)のジメチルアミン塩

供試生物： 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*、CCAP 278/4 株)
初期生物量 10^4 細胞/mL

【方法】

暴露条件； 振とう培養

環境条件； 試験液量 100mL/容器 (3 反復)
pH 暴露開始時 7.0~7.2、暴露 72 時間後 7.4~7.7
照明 24 時間連続照明 (4000 lux)
振とう速度 150 rpm

試験液の調製方法；

3272mg の被験物質を培地に加え 1L に定容し、2000 mg a.i./L ストック溶液とした。
このストック溶液を培地で希釈し、125、250、500 及び 1000 mg/L ストック溶液を
調製した。各ストック溶液と緑藻懸濁液を等量混合し、試験液とした。

また、培地のための陰性対照区を設けた。

試験水温； $24 \pm 1^\circ\text{C}$

回復試験；

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

【結果】

表1 ジクロルプロップジメチルアミン塩の結果

試験 濃度 (mg/L)	設定濃度 ^a		0	62.5	125	250	500	1000
		実測 濃度 ^a	0h	<0.17	60.3	122	254	484
		72h	<0.17	61.9	124	255	476	878
	阻害率(I μ)	0-72h	—	4	4	10	22	43
	ErC ₅₀ (mg/L) ^b [95%信頼限界]			(0-72h) 1200	[1000~1400]			
	NOECr (mg/L) ^b			(0-72h) 125				

a : ジクロルプロップとしての値

b : 設定濃度に基づく(ジクロルプロップとしての値)

ジクロルプロップの ErC₅₀(0-72h)値は 1200 mg/L であった。

陰性対照区及び被験物質区では、藻類の形態異常は認められなかった。

試験液中のジクロルプロップの実測濃度は、試験期間中、設定濃度に対し±20%以内を維持していたため、設定濃度に基づいて ErC₅₀ 及び NOECr を算出した。

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

4) 15.5%液剤のコイを用いた魚類急性毒性試験

(資料 No. 水産 4)

試験実施機関：

報告書作成年：1979 年

被験物質： ジクロロプロップトリエタノールアミン塩 15.5%液剤
(ジクロロプロップとして10%)

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
1 群各 20 匹 (10 匹/容器、2 反復)
体長 50 ± 1.7 mm、体重 1.7 ± 0.22 g (平均±標準偏差)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 試験液量 10 L/容器

試験水温； $25 \pm 1^\circ\text{C}$

【結果】

試験濃度(mg/L)	設定濃度	0	10	100	400
LC ₅₀ (mg/L)	24h				>400
	48h				>400
	72h				>400
	96h				>400

対照区及び試験区のいずれにおいても、死亡は認められなかった。

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

5) 4.5%液剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 水産 5)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2004 年

被験物質： ジクロロプロップトリエタノールアミン塩 4.5%液剤
(ジクロロプロップとして 3.0%)

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体)
1 群各 20 頭 (10 頭/容器、2 反復)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 試験液量 100 mL/容器
照明 16 時間明/8 時間暗
溶存酸素 6.5~7.7 mg/L
pH 7.8~8.0

試験液の調製方法；

被験物質 25 及び 250 mg を試験水で 250 mL に希釈し、100 及び 1000 mg/L の試験液とした。

また、試験水のみをの対照区を設けた。

試験水温； 20.6~20.7°C

【結果】

試験濃度(mg/L)	設定濃度	0	100	1000
EC ₅₀ (mg/L)	24h		>1000	
	48h		>1000	
NOEC (mg/L)			1000	

対照区及び試験区のいずれにおいても、遊泳阻害又は異常は認められなかった。

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

6) 4.5%液剤の藻類生長阻害試験

(資料No. 水産6)

試験実施機関:

[GLP]

報告書作成年: 2004年

被験物質: ジクロロプロップトリエタノールアミン塩 4.5%液剤
(ジクロロプロップとして3.0%)

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*、ATCC22662 株)
初期生物量 10^4 細胞/mL

【方法】

暴露条件; 振とう培養

環境条件; 試験液量 100 mL/容器 (3 反復)
pH 暴露開始時 8.0~8.3、暴露 72 時間後 8.5~8.6
照明 24 時間連続照明 (4240~4690 lux)
振とう速度 100 rpm

試験液の調製方法;

被験物質 1000 mg を培地で 10 mL に希釈し、試験原液とした。この試験原液を培地で希釈し、100 及び 1000 mg/L の試験液を調製した。
また、試験水のみをの対照区を設けた。

試験水温; 23.0~23.2°C

【結果】

試験濃度(mg/L)	設定濃度	0	100	1000
ErC ₅₀ (mg/L)			(0-72h) >1000 ^a	
NOECr (mg/L)			(0-72h) 1000 ^a	

a: 申請者の計算による

対照区及び試験区のいずれにおいても、形態異常や細胞凝集は観察されなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

① ミツバチ影響試験

試験名称 及び 被験物質	供試 生物	一 群 当りの 供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)
ミツバチ 接触毒性 試験 原体 (%)	セイヨウ ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) 7日齢 成虫	30頭 (10頭 ×3連)	接触試験 50及び100 µg/bec (エタノール溶 液 2µL) で腹部背面処理し、96時 間後まで死亡率調査。	LD50(96hr) : >100µg/bec	(1989年)
ミツバチ 接触毒性 試験 4.5%液剤	セイヨウ ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) 成虫	30頭 (10頭 ×3連)	接触試験 1000倍希釈液(製剤1000mg/L) をケージ中の成虫に散布(5秒間 1.3mL、10秒間2.6mL)し、48時 間後まで調査。	48時間の観察期間 中、死亡例及び異常 行動は認められず。	(2003年)

② 蚕影響試験

試験名称 及び 被験物質	供試生物	一 群 当りの 供試数	試験方法 (投与方法、投与量、 試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)
蚕急性経口 毒性試験 原体 (%)	蚕 (<i>Bombyx mori</i> L.) (春嶺× 鐘月) (4齢起蚕)	60頭 (20頭× 3連)	急性経口毒性試験 原体 45ppm 水溶液(4.5%液 剤 1000倍希釈に相当)に桑 葉を浸漬し、風乾後、21日 間給餌。	死亡率: 処 理 区 : 0%、 無処理区 : 0% 苦悶、吐液、生育不良など の症状は認められず、繭質 (繭重、繭層重、繭層歩合) にも影響無し。	(2006年)

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

③ 天敵昆虫等影響試験

試験名称 及び 被験物質	供試生物	一 群 当りの 供試数	試験方法 (投与方法、投与量、 試験条件等)	結果	試験機関 (報告年)
テントウムシ 浸漬試験 4.5%液剤	ナナホシ テントウ (<i>Coccinella septempunctata bruckii</i>) 2 齢幼虫	20 頭/ (2 頭/ 容器)	浸漬試験 製剤 1000 倍希釈液に 5 秒間 浸漬し、11 日後まで、死亡の 有無、行動の異常及び蛹化状 況を観察。	累積死亡率 処 理 区：0%、 無処理区：0% 蛹化に影響無し。	(2005 年)
カゲロウ 浸漬試験 4.5%液剤	クモンクサ カゲロウ (<i>Chrysopa formasa</i>) 2 齢幼虫	20 頭/ (1 頭/ 容器)	浸漬試験 製剤 1000 倍希釈液に 5 秒間 浸漬し、12 日後まで、死亡の 有無、行動の異常及び蛹化状 況を観察。	累積死亡率 処 理 区：0%、 無処理区：0% 蛹化に影響無し。	
カブリダニ 浸漬試験 4.5%液剤	ミヤコ カブリダニ (<i>Amblyseius californicus</i>) 雌成体	20 頭/ (4 頭/ 容器)	浸漬試験 製剤 1000 倍希釈液に 5 秒間 浸漬し、3 日後まで、死亡の 有無、行動の異常及び蛹化状 況を観察。	累積死亡率 処 理 区：0%、 無処理区：0% 産卵数に 影響無し。	

④ 鳥類影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試 生物	1 群 当りの 供試数	投与 方法	投与量	LC ₅₀	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
混餌投与試験 (原体、純度不明)	マガモ	8 羽	混餌 投与	0, 6000, 8000, 10000, 12000, 14000 ppm 含有飼料を 5 日間投与	11207 ppm	死亡 体重減少 摂餌量減少	(英国) (1974 年)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (2) 散布の際はマスク、手袋などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

2. 解毒法及び治療法

特に無し。

3. 製造時、使用時等における事故例

特に無し。

VIII. 毒性

A. 原体(ラセミ体)を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 ^{a)} (報告年)	記載頁
<u>1</u>	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	経口	♂ 650, 740, 850, 970, 1100, 1250, 1430, 1860, 2410 ♀ 650, 850, 1100, 1430, 1860, 2410	♂ 863 ♀ 870	(1981)	毒-5
				皮下	♂ 150, 230, 340, 420, 510, 620, 760 ♀ 150, 230, 340, 510, 760, 1100	♂ 547 ♀ 550		
				腹腔内	♂ 100, 150, 230, 340, 510, 760 ♀ 100, 150, 230, 280, 340, 510	♂ 276 ♀ 289		
				経皮	890, 1300, 2000	♂♀ >2000		
<u>2</u>	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	200, 400, 600, 800, 1000	♂♀ 555	(1977)	毒-7
<u>3</u>								毒-8
<u>4</u>	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀10	経口	♂ 650, 850, 1100, 1430, 1860, 2410 ♀ 850, 1100, 1430, 1860, 2410	♂ 1180 ♀ 1100	(1981)	毒-9
				皮下	340, 420, 510, 620, 760, 1140, 1710	♂ 681 ♀ 607		
				腹腔内	♂ 100, 150, 230, 280, 310, 340, 510 ♀ 100, 150, 190, 230, 280, 340, 510	♂ 288 ♀ 248		
<u>5</u>	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	経口	100, 200, 400, 600, 800, 1000	♂♀ 620	(1977)	毒-11
<u>6</u> GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	吸入ダスト	3370 mg/m ³	LC ₅₀ ♂♀ >3370mg/m ³	(2000)	毒-12
7-1	皮膚感作性 Maximization法	モルモット	♀20 (対照 ♀10)	貼付	感作:皮内 10%、貼付 50% 惹起:貼付 10%	感作性なし	(1984)	毒-14
7-2	皮膚感作性 Open Epicutaneous Test	モルモット	♀8	塗布	感作:1.5、5、15、50% 惹起:1.5、5、15、50%			毒-16
<u>8</u>	急性神経毒性	ジクロロプロップ原体は神経毒性を有さないと考えられることから試験省略						毒-19
<u>9</u>	急性遅発性 神経毒性	リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬であることから試験省略						毒-20
<u>10</u>	亜急性毒性 90日間	ラット	♂♀15	飼料混入	0, 100, 500, 2500 ppm	♂♀ 100 ppm	(1977)	毒-21
					0, 5, 25, 125	♂♀ 5		
<u>11</u>	亜急性毒性 13週間	マウス	♂♀20	飼料混入	0, 100, 300, 1000, 3000 ppm	♂♀ 300 ppm	(1983)	毒-29
					♂ 0, 12.1, 37.1, 121, 365 ♀ 0, 14.2, 43.6, 146, 447	♂ 37.1 ♀ 43.6		

注) 二重下線を付けた試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済みである。

a)

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 ^{a)} (報告年)	記載頁
12	亜急性毒性 90日間	イヌ	♂♀4	飼料混入	0, 78, 303, 1210 ppm 0, 3, 12, 48	♂♀ 78 ppm ♂♀ 3	(1980)	毒-35
13	21日間反復経皮毒性	急性毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性は認められていないことから試験省略						
14	90日間反復吸入毒性	急性毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていないことから試験省略						
15	反復経口投与神経毒性							
16	28日間反復投与遅発性神経毒性	リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬であることから試験省略						
17 GLP	慢性毒性 1年間	イヌ	♂♀4	経口	0, 3, 8, 20	♂♀ 8	(2000)	毒-46
18	慢性毒性 2年間	ラット	♂♀80	飼料混入	0, 100, 300, 1000, 3000 ppm ♂ 0, 3.64, 11.0, 36.5, 116 ♀ 0, 4.42, 13.1, 45.7, 147	♂♀ 300 ppm ♂ 11.0 ♀ 13.1 催腫瘍性なし	(1984)	毒-50
19	発がん性 2年間	ラット	♂♀50 (対照♂♀90)	飼料混入	0, 25, 50, 179	♂♀ 50 催腫瘍性なし	(1980)	毒-71
20	発がん性 78週間	マウス	♂♀50 (対照♂♀90)	飼料混入	0, 25, 100, 300	♂ 25 ♀ 100 催腫瘍性なし	(1979)	毒-84
21	繁殖毒性 3世代	ラット	♂10 ♀20	飼料混入	0, 125, 500, 2000/1000 ppm P世代 ♂ 0, 11.1, 42.5, 172 ♀ 0, 11.3, 45.3, 179 F ₁ 世代 ♂ 0, 11.3, 44.2, 99.2 ♀ 0, 10.7, 43.2, 86.1 F ₂ 世代 ♂ 0, 12.5, 52.6, 107 ♀ 0, 12.3, 50.7, 93.4	親動物、児動物: ♂♀ 500 ppm P世代 ♂ 42.5 ♀ 45.3 F ₁ 世代 ♂ 44.2 ♀ 43.2 F ₂ 世代 ♂ 52.6 ♀ 50.7 繁殖性に影響なし	(1978)	毒-92
22	催奇形性 10日間投与	ラット	♀20	経口	0, 8, 20, 50, 125	母動物:50 胎児: 125 催奇形性なし	(1980)	毒-97
23	催奇形性 13日間投与	ウサギ	♀15	経口	0, 12, 30, 75	母動物、胎児:75 催奇形性なし	(1979)	毒-102
24 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチアシ菌 TA1535, TA1537, TA98, TA100 大腸菌 WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9:19.5, 78.1, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	陰性	(2005)	毒-107

注) 二重下線を付けた試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済みである。

a)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 ^{a)} (報告年)	記載頁	
25	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 大腸菌 WP2 ^{hcr}		<i>in vitro</i>	±S9: 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/plate	陰性	(1981)	毒-109	
26	変異原性 (DNA修復)	枯草菌 H-17, M-45		<i>in vitro</i>	-S9: 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 µg/disk	陰性		毒-111	
27 GLP	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞		<i>in vitro</i>	-S9: 250, 501, 751, 1000 µg/mL +S9: 1500, 2000, 2500, 3000 µg/mL	-S9: 陰性 +S9: 偽陽性	(1988)	毒-112	
28 GLP	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀5	経口	0, 125, 250, 500	陰性	(1991)	毒-114	
29	変異原性 (優性致死)	ラット	♂10 ♀160	経口	0, 10, 25, 50	陰性	(1979)	毒-116	
30	中枢神経系	自発行動	マウス	♂10	経口	0, 30, 100, 300	30 異常歩行等	(1987)	毒-118
		自発運動量	マウス	♂10	経口	0, 30, 100, 300	30 自発運動量減少		
	呼吸循環器系	ウサギ	♂5	静注	0, 1, 5, 25	1 呼吸数増加等			
	自律神経系	摘出回腸	モルモット	♂6	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL ヒスタミンによる収縮を抑制		
		摘出子宮	ラット	♀5~6	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL オキシトシンによる収縮を抑制		
	末梢神経系	横隔膜神経筋	ラット	♂3 又は5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL 作用なし		
	消化管機能	炭末輸送能	マウス	♂10	経口	0, 30, 100, 300	300 作用なし		
	血液系	血液凝固	ラット	♂10	経口	0, 150, 300, 600	600 作用なし		
溶血試験		ウサギ	♂6	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL 作用なし			

注) 二重下線を付けた試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済みである。

a)

B. を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 ^{a)} (報告年)	記載頁
P1								毒-123
P2 GLP								毒-124

a)

b)

C. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 ^{a)} (報告年)	記載頁
<u>製剤 1</u> <u>GLP</u>	4.5%液剤 ^{b)} 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	毒-133
<u>製剤 2</u> <u>GLP</u>	4.5%液剤 ^{b)} 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	毒-134
<u>製剤 3</u> <u>GLP</u>	4.5%液剤 ^{b)} 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1991)	毒-135
<u>製剤 4</u> <u>GLP</u>	4.5%液剤 ^{b)} 皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂♀3	貼付	0.5 mL	軽度刺激性	(1988)	毒-136
<u>製剤 5</u> <u>GLP</u>	4.5%液剤 ^{b)} 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀6	点眼	0.1 mL/眼	軽度刺激性	(1988)	毒-137
<u>製剤 6</u> <u>GLP</u>	4.5%液剤 ^{b)} 皮膚感作性 Buchler法	モルモット	♂♀5	貼付	感作、惹起:原液	陰性	(1988)	毒-139

注) 二重下線を付けた試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済みである。

a)

b)

D. 参考資料

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 ^{a)} (報告年)	記載頁
<u>参考 1</u>							(1981)	毒-141
<u>参考 2</u>							(1981)	毒-142
<u>参考 3</u> <u>GLP</u>							(1986)	毒-143

注) 二重下線を付けた試験成績は、残留農薬安全性評価委員会で評価済みである。

a)

b)

A. 原体(ラセミ体)を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) ラットを用いた急性毒性試験

(資料 No. 毒性 1)

試験実施機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度： 95.0%

供試動物： CD/CRJ系ラット 1群雌雄各10匹
投与時7週齢
投与時平均体重； 経口投与試験 雄153g、雌139g
皮下投与試験 雄177g、雌143g
腹腔内投与試験 雄180g、雌149g
経皮投与試験 雄172g、雌146g

観察期間： 14日間

投与方法： 経口、皮下及び腹腔内投与試験では、検体を5%アラビアゴム液に懸濁して10 mL/kgの投与容量で投与した。
経皮投与試験では検体を5%アラビアゴム液で湿らせて塗布した。
経口投与試験のみ投与前16時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は全動物について投与前に、更に生存動物については試験終了時にも測定した。経皮投与試験では、更に投与4、7及び11日後にも測定した。死亡動物は発見後直ちに、生存動物は試験終了時に全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経口	皮下	腹腔内	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 650、740、850、970、1100、1250、1430、1860、2410 雌 650、850、1100、1430、1860、2410	雄 150、230、340、420、510、620、760 雌 150、230、340、510、760、1100	雄 100、150、230、340、510、760 雌 100、150、230、280、340、510	雌雄 890、1300、2000
LD ₅₀ (mg/kg) [95%信頼限界]	雄 863 [777~958] 雌 870 [750~1009]	雄 547 [493~607] 雌 550 [417~726]	雄 276 [214~356] 雌 289 [251~332]	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	雄 投与後 6 時間から開始、投与後 4 日に終了 雌 投与後 12 時間から開始、投与後 4 日に終了	雄 投与後 24 時間から開始、投与後 4 日に終了 雌 投与後 24 時間から開始、投与後 5 日に終了	雄 投与後 1 時間から開始、投与後 13 日に終了 雌 投与後 6 時間から開始、投与後 8 日に終了	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	雌雄 投与後 30 分から発現、投与後 2 日に消失	雌雄 投与後 60 分から発現、投与後 8 日に消失	雌雄 投与後 10 分から発現、投与後 10 日に消失	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄 —	雄 150 雌 —	雄 100 雌 —	雌雄 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 650 雌 —	雄 340 雌 230	雄 150 雌 150	雌雄 2000

中毒症状： 経口投与では、650 mg/kg 以上の雌雄で沈うつ、触診による筋緊張の増加、後肢麻痺による歩行困難に次いで、筋緊張の低下、伏臥が見られた。皮下及び腹腔内投与では、経口投与で見られた所見に加えて、流涙及び前肢麻痺も見られた。いずれの投与経路においても、死亡動物では全身麻痺、昏睡及び呼吸困難を伴った。

体重： 生存例の全動物は、いずれも順調な体重増加を示した。

剖検所見： 死亡例では、投与経路にかかわらずほぼ類似しており、肝臓のうっ血、腫大、肺のうっ血、右心室の拡張が見られ、腹腔内投与では更に肝臓の包膜と胃漿膜面との癒着、腹水の増量が認められた。
生存例では、経口、皮下、経皮投与では異常が認められなかったが、腹腔内投与では肝臓及び脾臓の包膜の肥厚、肝臓と胃漿膜面の癒着が認められた。

(2) ラットを用いた急性経口毒性試験-1

(資料 No. 毒性 2)

試験実施機関：

報告書作成年： 1977 年

検体の純度： 報告書に記載なし

供試動物： Sprague Dawley ラット 1 群雌雄各 5 匹
投与時体重 133~185 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.25%メチルセルローズに懸濁して 5 mL/kg の投与容量で投与した。
投与前 24 時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を毎日観察した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 200、400、600、800、1000
LD ₅₀ (mg/kg) [95%信頼限界]	雌雄 555 [396~777]
死亡開始時間及び終了時間	雌雄 投与後 1 日から開始、投与後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄 投与後 2 時間から発現、投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 —
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 200

中毒症状： 200 mg/kg 以上で自発運動量の低下、400 mg/kg 以上で過敏症、異常歩行、握力低下、立毛及び呼吸数の減少、800 mg/kg 以上で正向反射消失及び筋緊張の低下が認められ、いずれも症状の程度は投与量に依存していた。

剖検所見： 死亡例では、消化管内にガスの充満及び液の貯留、並びに腸管の退色が見られたが、生存例では異常は認められなかった。

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

(3)

(資料 No. 毒性 3)

(4) マウスを用いた急性毒性試験

(資料 No. 毒性 4)

試験実施機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度： 95.0%

供試動物： ICR/CRJ系マウス 1群雌雄各10匹
投与時7週齢
投与時平均体重；経口投与試験 雄27.5g、雌20.6g
皮下投与試験 雄31.0g、雌23.4g
腹腔内投与試験 雄32.0g、雌24.2g

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を5%アラビアゴム液に懸濁して10 mL/kgの投与容量で投与した。経口投与試験のみ投与前16時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を毎日観察した。体重は全動物について投与前に、更に生存動物については試験終了時にも測定した。死亡動物は発見後直ちに、生存動物は試験終了時に全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経口	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 650、850、1100、1430、 1860、2410 雌 850、1100、1430、1860、 2410	雌雄 340、420、510、620、 760、1140、1710	雄 100、150、230、280、 310、340、510 雌 100、150、190、230、 280、340、510
LD ₅₀ (mg/kg) [95%信頼限界]	雄 1180 [901~1546] 雌 1100 [880~1375]	雄 681 [476~974] 雌 607 [528~698]	雄 288 [206~403] 雌 248 [219~280]
死亡開始時間 及び終了時間	雄 投与後 3 時間から開始、 投与後 4 日に終了 雌 投与後 3 時間から開始、 投与後 9 日に終了	雄 投与後 6 時間から開 始、投与後 4 日に終了 雌 投与後 6 時間から開 始、投与後 3 日に終了	雄 投与後 6 時間から開 始、投与後 5 日に終了 雌 投与後 3 時間から開 始、投与後 7 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	雌雄 投与後 10 分から発現、 投与後 3 日に消失	雌雄 投与後 30 分から発 現、投与後 3 日に消失	雌雄 投与後 10 分から発 現、投与後 1 日に消失
毒性徴候の認め られなかった最 高投与量(mg/kg)	雌雄 —	雌雄 —	雌雄 —
死亡例の認めら れなかった最高 投与量 (mg/kg)	雌雄 —	雌雄 420	雄 100 雌 150

中毒症状： 経口投与では、全投与群の雌雄で沈うつ、触診による筋緊張の増加、後肢麻痺による歩様踴躍、流涙及び間代性痙攣が見られ、1100 mg/kg 以上では筋緊張の低下、前肢麻痺、全身麻痺及び昏睡が認められた。皮下及び腹腔内投与では、沈うつ、触診による筋緊張の増加、後肢麻痺による歩様踴躍、筋緊張の低下、前肢麻痺、全身麻痺、伏臥及び昏睡が見られた。いずれの投与経路においても、死亡動物では皮温低下及び呼吸困難を伴った。

体重： 生存例の動物の体重は、いずれも増加した。

剖検所見： 死亡例では、投与経路にかかわらず、肝臓のうっ血、腫大、肺のうっ血、右心室の拡張が見られ、腹腔内投与では更に肝臓の包膜と胃漿膜面との癒着、腹水の増量が認められた。
生存例では、経口及び皮下投与では異常が認められなかったが、腹腔内投与では肝臓及び脾臓の包膜肥厚、肝臓と横隔膜あるいは胃漿膜面との癒着が認められた。

(5) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 毒性 5)

試験実施機関：

報告書作成年： 1977 年

検体の純度： 報告書に記載なし

供試動物： Blue Spruce CF 系マウス 1 群雌雄各 5 匹
投与時体重 18~25 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をメチルセルローズに懸濁して 10 mL/kg の投与容量で投与した。
投与前 4 時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を毎日観察した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 100、200、400、600、800、1000
LD ₅₀ (mg/kg) [95%信頼限界]	雌雄 620 [453~849]
死亡開始時間及び終了時間	雌雄 投与後 1 日から開始、投与後 6 日に終了
症状発現時間及び消失時間	雌雄 投与後 30 分から発現、投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 —
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 100 雌 400

中毒症状： 100 mg/kg 以上で運動失調、過敏症及び挙尾、800 mg/kg 以上で正向反射消失がそれぞれ認められた。

剖検所見： 死亡例では、小腸の管拡張と退色、子宮と胃の拡張、肺と肝臓の退色、小腸内に検体の残留が認められた。生存例では小腸の管拡張と退色、子宮拡張が少数に認められた。

(6) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒性 6)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2000年

検体純度：97.09%

供試動物：Sprague-Dawley系ラット 1群雌雄各5匹
投与時8~9週齢、体重 雄271~300g、雌200~230g

観察期間：14日間

暴露方法：吸入チャンバー上部に取り付けたWright式ダスト供給装置を用いて、検体を含んだ空気を発生させた。ラットを拘束チューブ中に入れ、4時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度(mg/m ³)	19400
実際濃度(mg/m ³)	3370 ^{a)}
粒子径分布(%) ^{b)}	
0-9.80 (µm)	87.4
0-6.00	50.3
0-3.50	24.3
0-1.55	4.3
0-0.93	0.8
0-0.52	0.0
空気力学的質量中位径 (MMAD: µm)	5.2
呼吸可能な粒子 (<7.0 µm)の割合 (%)	66
暴露室容積 (L)	30
暴露室内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

a) 暴露中に5回採取した暴露空気の分析濃度の平均値

b) Marple cascade impactorにより2回測定した平均値

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、一般症状及び生死を観察した。体重を暴露直前と暴露後毎週測定した。観察期間終了時に全動物について剖検を実施し、肺(喉頭及び気管を含む)重量を測定した。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄 0, 3370
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄 >3370
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄 暴露開始直後から発現、暴露3日後に消失
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	3370

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

投与に関連した臨床所見として、暴露中、検体暴露した全ラットで呼吸数の減少が認められた。観察期間中には、暴露終了後から、検体暴露した全ラットに緩徐呼吸が見られ、暴露終了後2時間まで継続した。喘鳴が検体暴露したラットの一部に観察1日から記録され、2日まで持続した。被毛の濡れ(鼻部、顎)が検体暴露した全ラットに暴露終了直後のみ記録された。部分的な閉眼が検体暴露した雄1例で暴露終了1時間から2時間まで認められた。投与に関連する所見は3日目以降は観察されなかった。検体暴露したラットでは、14日間にわたり体重増加量の抑制が見られた。摂餌量、摂水量、肺重量には投与の影響は認められなかった。肉眼的病理検査で、投与に関連する所見は認められなかった。

2. 皮膚感作性

(1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No. 毒性 7-1)

試験実施機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：95.8%

供試動物：Pirbright White、Dunkin Hartley 系雌モルモット

試験群は1群20匹、対照群1(惹起2回)及び対照群2(惹起1回)は各10匹

試験開始時 週齢報告書に記載なし、体重 244~298g

観察期間：約4週間

試験操作：[Maximization 法]

試験濃度設定根拠；閉塞貼付処理による予備試験において、50%水濁液が刺激性を有する最小濃度であり、25%水濁液が刺激性を有さない最大濃度であることが示された。また、パラフィンオイル/蒸留水(1:1)で調製した場合に、10%調製液は注射器での注射が可能であることが確認された。以上の結果より、一次感作(皮内注射)濃度は10%、二次感作(貼付)濃度は50%、惹起濃度は10%とした。

投与溶液の調製；

- ① 50% Freund's Complete Adjuvant：Freund's Complete Adjuvant を等量の水と混合
- ② 検体をパラフィンオイル/水(1:1)に懸濁 (10%)
- ③ 検体を50% Freund's Complete Adjuvant に懸濁 (10%)
- ④ パラフィンオイル/水(1:1)

感作；一次感作 (皮内注射)

刈毛した後背部(肩部)に、平行に3か所皮内注射を行った。注射部位1(頭方)に①、注射部位2(中央)に②、注射部位3(尾方)に③の0.1mLをそれぞれ皮内注射した。対照群には、注射部位1に①、注射部位2に④、注射部位3に①を、同様に皮内注射した。

二次感作 (貼付)

一次感作の1週間後に、検体50%水濁液に含浸した2×4cmのろ紙片を、皮内注射部位に48時間閉塞貼付した。検体の懸濁に用いた水が試験結果に影響を及ぼすことはないと考えられたため、対照群には処置を行わなかった。

惹起；

初回惹起は皮内注射の3週間後に、再惹起は初回惹起の1週間後に、刈毛した腹部に検体10%水濁液に含浸した2×2cmのろ紙片を24時間閉塞貼付することにより行った。初回惹起は試験群及び対照群1のみ、再惹起は全群に処置した。

観察項目： 各惹起開始の 24、48 及び 72 時間後の皮膚反応を肉眼的に観察し、以下の基準に従って評点した。

紅斑及び痂皮の形成

- 0 = 紅斑なし
- 1 = 極軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)
- 2 = はっきりした紅斑
- 3 = 中等度及び重度の紅斑
- 4 = 重度の紅斑 (深紅色)または軽度の痂皮形成 (深部の傷害)

浮腫の形成

- 0 = 浮腫なし
- 1 = 極軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)
- 2 = 軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3 = 中等度の浮腫 (約 1mm の膨隆)
- 4 = 重度の浮腫 (1mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)

結果： 試験群の 1 例が皮内感作 9 日後に死亡したが、偶発的なものと考えられた。各観察時間において感作反応が認められた動物数を次表に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	観察動物数	感作反応動物数																		反応動物数				
				惹起開始 24 時間後						惹起開始 48 時間後						惹起開始 72 時間後						48 時間	72 時間			
				紅斑		浮腫		その他 ^a	紅斑		浮腫		その他 ^a	紅斑		浮腫		その他 ^a								
				0	1	2	0		1	2	0	1		2	0	1	2		0	1	2					
初回惹起																										
試験群	皮内:10 貼付:50	10	19 ^b	10	9	0	19	0	0	0	15	2	2	17	2	0	0	16	1	2	17	1	1	10	4	10
対照群 1	皮内:0 貼付:-	10	10	9	1	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	4	0	4
再惹起																										
試験群	皮内:10 貼付:50	10	19 ^b	17	0	2	17	2	0	0	17	0	2	17	2	0	0	17	2	0	17	2	0	3	2	3
対照群 1	皮内:0 貼付:-	10	10	10	0	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	2	0	2
対照群 2	皮内:0 貼付:-	10	10	10	0	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	1	0	1

a: 瘡蓋様の薄層が認められた動物

b: 皮内感作の 9 日後に 1 匹が死亡した

各惹起 24 及び 48 時間後には試験群の一部の動物に軽度の紅斑又は極軽度の浮腫が認められた。各惹起 72 時間後には対照群も含め、瘡蓋様の表層を呈する動物が認められ、反応が認められた動物の割合に試験群と対照群で差は認められなかった。

対照群では皮膚反応が認められるまでの時間が試験群よりも遅いものの、惹起 72 時間後には対照群においても試験群と同様の皮膚変化が認められた。予備試験において検体 10%は刺激性を示さない濃度であることが示されているにもかかわらず、前処理(感作)を行わない対照群の動物で 10%の惹起濃度で皮膚変化が認められたことは、Freund's adjuvant による刺激性閾値の低下の可能性が考えられ、検体の感作性について本試験結果のみでは明確な結論は得られなかった。

(2) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Open Epicutaneous Test)

(資料 No. 毒性 7-2)

試験実施機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：95.8%

供試動物：Pirbright White、Dunkin Hartley 系雌モルモット、1群各8匹
試験開始時 週齢報告書に記載なし、体重 242~297g

観察期間：約7週間

試験操作：[Open Epicutaneous Test (OET)]

試験濃度設定根拠；広範な濃度範囲での試験とするため、最高濃度として50%、最低濃度として1.5%を選択し、中間の濃度として公比約3で5及び15%を設けた。

感作；刈毛した右側体側に、各試験群について以下の濃度の検体水濁液0.1mLを8cm²の適用部位に、20回(1日1回、週5回×4週)適用した。

試験群1：50%

試験群2：15%

試験群3：5%

試験群4：1.5%

検体の懸濁に用いた水が試験結果に影響を及ぼすことはないと考えられたため、対照群には処置を行わなかった。

惹起；初回惹起は最終感作の3日後に、再惹起は初回惹起の14日後に、刈毛した無傷の左側体側に、検体50%、15%、5%及び1.5%水濁液0.025mLを2cm²の適用部位にそれぞれ適用した。初回惹起は各試験群及び対照群1のみ、再惹起は全群に処置した。

観察項目：各感作24時間後及び各惹起24、48及び72時間後の皮膚反応を肉眼的に観察し、以下の基準に従って評点した。

紅斑及び痂皮の形成

0 = 紅斑なし

1 = 極軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)

2 = はっきりした紅斑

3 = 中等度及び重度の紅斑

4 = 重度の紅斑 (深紅色)または軽度の痂皮形成 (深部の傷害)

浮腫の形成

0 = 浮腫なし

1 = 極軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)

2 = 軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

3 = 中等度の浮腫 (約1mmの膨隆)

4 = 重度の浮腫 (1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)

結果： 試験群 2 及び対照群 2 の各 1 例が試験開始 36 及び 15 日後にそれぞれ死亡したが、偶発的なものと考えられた。

感作期間中の観察結果を表 1 に、惹起処置後の観察結果を表 2 にそれぞれ示す。

感作期間中、感作濃度 50%では 3 回目の感作後から、感作濃度 15%では 4 回目の感作後から、感作濃度 5%では 8 回目の感作後からそれぞれ皮膚反応が認められたが、いずれの群でもその後の感作期間中に皮膚反応のグレードの増大は認められなかった。また、感作濃度 1.5%では感作期間中皮膚反応は認められなかった。

初回惹起の 24 時間後では、試験群 1 の 4 適用部位(惹起濃度 50%及び 15%)で軽度または極軽度の紅斑が認められただけであった。初回惹起の 48 時間後には、惹起濃度 50%及び 15%の適用部位で、各試験群の大部分の動物に極軽度から軽度の紅斑、一部は極軽度の浮腫が認められたが、対照群 1 では認められなかった。初回惹起の 72 時間後には、皮膚反応を示す動物数が増加し、試験群に加え、対照群 1 の 3 動物でも皮膚反応を示した。また、惹起濃度 5%では少数の動物に極軽度の紅斑が認められ、惹起濃度 1.5%では皮膚反応は認められなかった。

再惹起後の皮膚反応の強度は、初回惹起と同程度であった。極軽度から軽度の紅斑、及び一部で極軽度の浮腫が、主に 50%及び 15%の惹起濃度部位で認められた。また、対照群でも試験群と同程度の皮膚反応が認められた。

OET 試験では、感作性を有する検体の前処理(感作)によって動物の惹起に対する反応性が高まることで、感作性を検出することができる。本 OET 試験では、前処理(感作)を行っていない対照群の動物でも惹起処置で皮膚反応が認められており、前処理(感作)による感作反応性の増大は認められなかったことから、認められた皮膚反応は検体の刺激性によるものであり、検体が皮膚感作性を有するとは考えられなかった。更に、OET 試験では感作期間中に皮膚反応の増大が接触アレルゲンを用いた場合には認められるが、本 OET 試験では感作期間中の皮膚反応の増大は認められなかった。

Maximization 法による試験及び Open Epicutaneous Test において認められた皮膚反応は検体の刺激性によるものと考えられ、これらの試験結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

表 1 各感作処置後の皮膚反応動物数

群	感作濃度 (%)	検査動物数	評価項目 /グレード	皮膚反応動物数																
				感作処置回数																
				1	2	3	4	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	19	
試験群 1	50	8	紅斑/1	0	0	3	7	5	5	7	7	7	7	7	7	2	7	7	7	
			紅斑/2	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
			紅斑/3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	6	6	4	7	3	0	0	0	1	2	2	5	
試験群 2	15	8	紅斑/1	0	0	0	3	4	2	3	4	5	4	4	4	0	3	3	5	
試験群 3	5	8	紅斑/1	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	3	3	0	0	0	0	
試験群 4	1.5	8	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	

5、10、15、20 回目の感作処置後の観察は行わなかった

a : 試験群 4 では皮膚反応は認められなかった

表 2 各惹起処置後の皮膚反応動物数

群	感作濃度 (%)	検査動物数	評価項目 /グレード	皮膚反応動物数											
				惹起開始 24 時間後				惹起開始 48 時間後				惹起開始 72 時間後			
				惹起濃度 50%	惹起濃度 15%	惹起濃度 5%	惹起濃度 1.5%	惹起濃度 50%	惹起濃度 15%	惹起濃度 5%	惹起濃度 1.5%	惹起濃度 50%	惹起濃度 15%	惹起濃度 5%	惹起濃度 1.5%
初回惹起															
試験群 1	50	8	紅斑/1	2	1	0	0	2	2	1	0	2	3	1	0
			紅斑/2	1	0	0	0	5	3	0	0	6	4	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	5	0	0	0	5	1	0	0
			合計 ^c	3	1	0	0	7	5	1	0	8	7	1	0
試験群 2	15	8	紅斑/1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
			紅斑/2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			合計 ^c	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
試験群 3	5	8	紅斑/1	0	0	0	0	2	2	1	0	2	2	0	0
			紅斑/2	0	0	0	0	3	1	0	0	3	2	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
			合計 ^c	0	0	0	0	5	3	1	0	5	4	0	0
試験群 4	1.5	8	紅斑/1	0	0	0	0	4	1	0	0	2	3	0	0
			紅斑/2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0
			紅斑/3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
			合計 ^c	0	0	0	0	5	2	0	0	4	4	0	0
対照群 1	-	8	紅斑/1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
			合計 ^c	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
再惹起															
試験群 1	50	8	紅斑/1	0	1	0	0	1	4	1	0	4	3	0	0
			紅斑/2	2	1	1	0	6	3	0	0	3	2	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
			合計 ^c	2	2	1	0	7	7	1	0	7	5	0	0
試験群 2	15	7 ^a	紅斑/1	1	0	0	0	1	6	1	0	3	3	0	0
			紅斑/2	1	1	0	0	5	0	0	0	2	1	0	0
			浮腫/1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			合計 ^c	2	1	0	0	6	6	1	0	5	4	0	0
試験群 3	5	8	紅斑/1	3	3	1	0	3	2	2	0	4	4	0	0
			紅斑/2	1	1	0	0	3	2	0	0	3	0	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
			合計 ^c	4	4	1	0	6	4	2	0	7	4	0	0
試験群 4	1.5	8	紅斑/1	2	2	0	0	4	4	0	0	3	4	0	0
			紅斑/2	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
			合計 ^c	2	2	0	0	5	4	0	0	5	4	0	0
対照群 1	-	8	紅斑/1	2	0	0	0	5	6	1	0	5	2	0	0
			紅斑/2	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0
			合計 ^c	2	0	0	0	8	6	1	0	7	2	0	0
対照群 2	-	7 ^b	紅斑/1	0	0	0	0	1	0	1	0	3	2	1	0
			紅斑/2	0	0	0	0	5	4	0	0	4	2	0	0
			浮腫/1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
			合計 ^c	0	0	0	0	6	4	1	0	7	4	1	0

a : 試験開始 36 日後に 1 例が死亡した

b : 試験開始 15 日後に 1 例が死亡した

c : 皮膚反応を示した動物数

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

3. 急性神経毒性

(1) 急性神経毒性試験

(資料 No. 毒性 8)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用について(平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知)の「4.試験成績の除外について(2) ⑦のア」の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

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

(2) 急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. 毒性 9)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用について(平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知)の「4.試験成績の除外について(2) ⑧のア及びイ」の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

有効成分はリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。

4. 亜急性毒性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒性 10)

試験実施機関：
報告書作成年： 1977 年

検体の純度： 87.0%

供試動物： Wistar 系ラット、1 群雌雄各 15 匹
投与開始時 4 週齢、体重雄 55~72g、雌 52~80g

投与期間： 90 日間 (1977 年 1 月 17 日から 90 日間)

投与方法： 検体を 0(対照群)、100、500 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたり
随時摂食させた。検体を混入した飼料は月に 1 回調製した。

用量設定根拠；報告書に記載なし

観察・検査項目及び結果：

1. 一般状態及び死亡率

全動物について毎日一般状態を観察した。

2500ppm 群の雌 1 匹が投与 32 日後に死亡したが、採血ミスによるものと考えられた。その他に死亡は認められなかった。

2500ppm 群では雌 2 例で顕著な成長遅延が見られ、雌雄数例で試験終了時に筋緊張の低下が見られた。また同群では雌雄の多くの動物で脱毛が認められたが、同ケージで飼育されている他動物による噛み付きによるものであり、投与の毒性影響とは考えられなかった。他の群では特異な症状は認められなかった。

2. 体重

全動物の体重を、4 週までは週 2 回、以後は週 1 回測定した。

体重の推移を図 1 及び図 2 に示す。

2500ppm 群における体重は、雌雄とも投与 3 日後では対照群と同じか対照群を上回っていたが、投与 7 日後から対照群を下回り、雄では投与 7 日後以降、雌では投与 10 日後以降、統計学的に有意な低値で推移した($p < 0.05 \sim 0.001$, Student t test)。

その他の群では体重への影響は認められなかった。

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

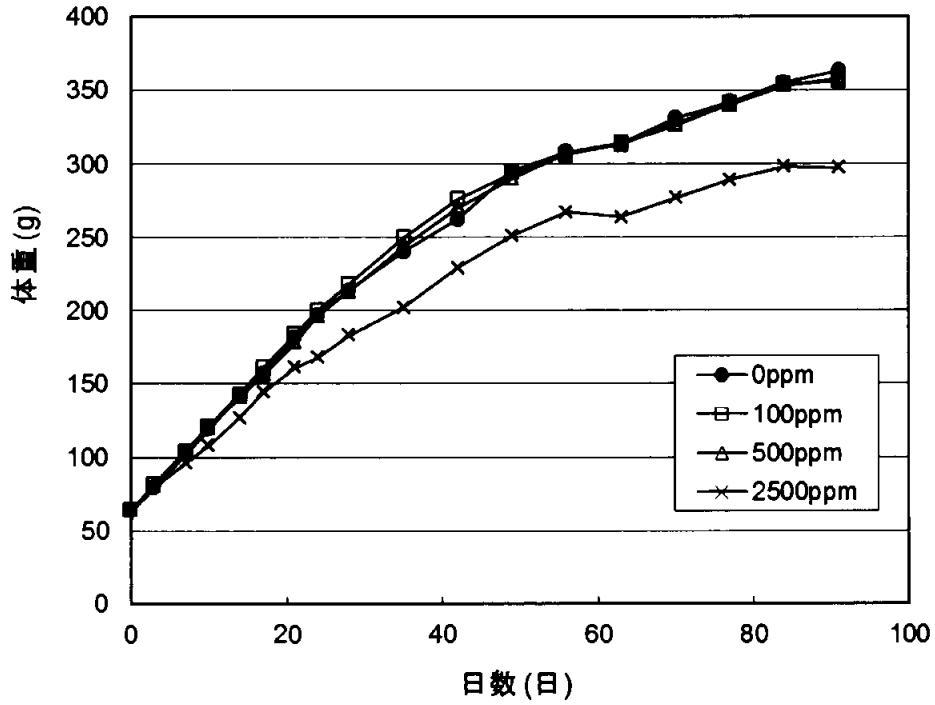


図1 雄ラットの体重推移

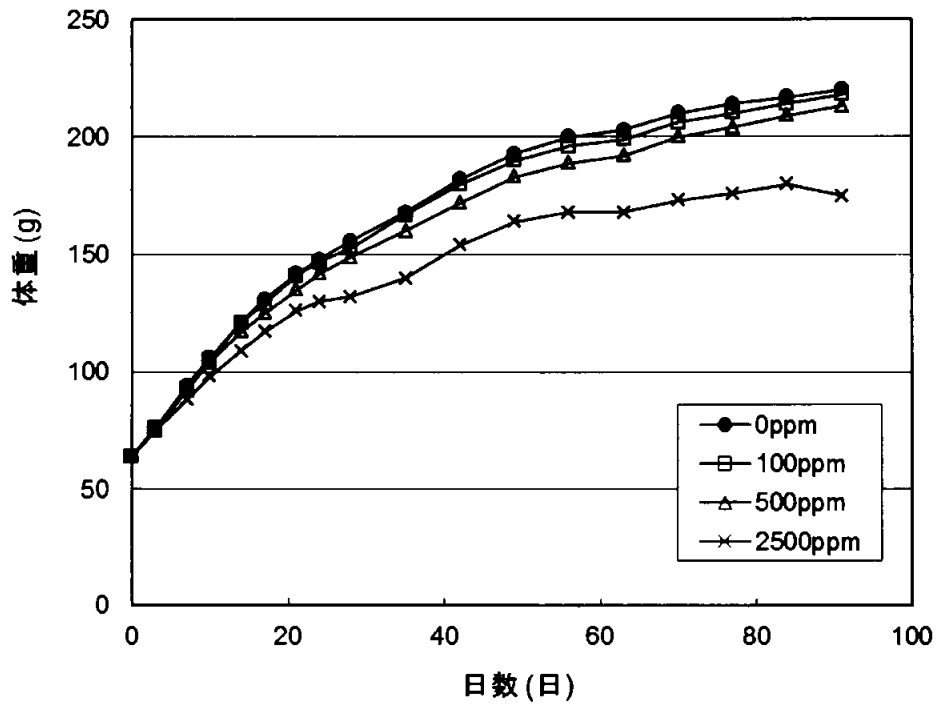


図2 雌ラットの体重推移

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

3. 摂餌量及び飼料利用効率

飼料交換時に給与量及び残存量を測定し、摂餌量を計算した。2、4及び12週までの飼料利用効率を算出した。

2500ppm 群雌雄では、試験期間を通じて摂餌量の減少及び飼料利用効率のわずかな低下が見られ、同群における低体重と関連していると考えられた。その他の群では影響は認められなかった。

表1 平均摂餌量及び飼料利用効率

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
摂餌量 (g/day/匹)	1-12 週	17.1	16.7(98)	16.7(98)	14.7(86)	12.4	12.0(97)	12.1(98)	10.7(86)
飼料利用効率 (体重増加/摂餌量)	0-2 週	0.40	0.41(103)	0.41(103)	0.39(98)	0.35	0.36(103)	0.34(97)	0.32(91)
	0-4 週	0.34	0.36(106)	0.35(103)	0.33(97)	0.28	0.27(96)	0.26(93)	0.24(86)
	0-12 週	0.20	0.20(100)	0.20(100)	0.19(95)	0.15	0.15(100)	0.14(93)	0.12(80)

摂餌量は申請者の計算による

()内の数値は対照群を100とした場合の値を示す

4. 検体摂取量

報告書において投与期間中の検体摂取量は計算されておらず、混餌濃度100、500及び2500ppmは、それぞれ5、25及び125mg/kg/dayに相当すると記載されている。

5. 血液学的検査

表2の各検査時期に尾の先端より採血し、検査した。

表2 血液学的検査の検査時期及び検査項目

検査時期	検査項目	性別	検査群	検査動物数 (匹/群/性)
投与4週後	全項目 ¹⁾	雌雄	対照群、2500ppm群	5
投与4週後 (追加分析) ²⁾	Hb、Ht	雄	全群	5
投与8週後	全項目 ¹⁾	雄	全群	5
		雌	対照群、2500ppm群	5
投与12週後	全項目 ¹⁾	雌雄	全群	10

1) 血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、赤血球数、白血球数、白血球百分率

2) 投与4週後の1回目の検査において、2500ppm群雄で血色素量、ヘマトクリット値について有意差が認められたため、追加検査を行った。

有意差の認められた項目を表3に示す。

血色素量及びヘマトクリット値の低下が2500ppm群雌雄及び500ppm群雄で、赤血球数の低下が2500ppm群雌で認められ投与の影響と考えられた。

更に雄では、全投与群でリンパ球の有意な増加、500ppm以上で好中球の有意な減少も認められたが、いずれも用いた系統のラットの背景データ範囲(リンパ球:83.5~90.4%、好中球:8.8~15.8%)*内であったことから偶発的な変動であると考えられた。

* データの出典は報告書に記載なし

(申請者注)

500ppm群の雄で4週後に血色素量の有意な減少が認められたが、軽度であり、また一時的な変化であったことから、毒性影響とは考えられなかった。

また、同群の雄で認められたヘマトクリット値減少についても、有意差を伴わない軽度の変化であったことから、毒性影響とは考えられなかった。

表 3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

	性	雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
血色素量	投与量 (ppm)						
	4 週	—	—	↓ 91	—	—	
	4 週(追加分析)		↓ 95	(92)	—	—	—
	8 週			↓ 94	—	—	
ヘマトクリット値	12 週			(96)			↓ 94
	4 週	—	—	↓ 93	—	—	
	4 週(追加分析)		(95)	(92)	—	—	—
	8 週		(98)	↓ 92	—	—	
赤血球数	12 週						(95)
	12 週						↓ 93
リンパ球	8 週	↑ 106 [88.2]	↑ 107 [89.0]	↑ 108 [90.2]	—	—	
	12 週			↑ 109 [89.6]			
好中球	8 週		↓ 69 [10.4]	↓ 61 [9.2]	—	—	
	12 週			↓ 53 [8.7]			

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す
 ()内は、有意差は認められないが参考として示す
 []内は、実測値(単位:%)。雄の対照群の実測値は、リンパ球 83.4%(8 週)及び 82.5%(12 週)、好中球 15.0%(8 週)及び 16.3%(12 週)。
 ↑ ↓ : p<0.05 (Student t test)
 — : 検査せず

6. 血液生化学的検査

投与 13 週後は屠殺時に大動脈から、その他の時期は眼窩静脈叢から採血し、検査した。

表 4 血液生化学的検査の検査時期及び検査項目

検査時期	検査項目	性別	検査群	検査動物数 (匹/群/性)
投与 4 週後	全項目 ¹⁾	雌雄	対照群、2500ppm 群	5
投与 5 週後 (追加分析) ²⁾	ALP	雌雄	対照群、100ppm 群、500ppm 群	5
投与 8 週後	全項目 ¹⁾	雌雄	血糖、尿素窒素は全群、それ以外の項目は対照群、2500ppm 群	5
投与 9 週後 (追加分析) ²⁾	ALP	雌雄	対照群、100ppm 群、500ppm 群	5
投与 13 週後	全項目 ¹⁾	雌雄	全群	10

- 1) 総タンパク、アルブミン、アルカリホスファターゼ(ALP)、血糖、尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム
- 2) 投与 4 及び 8 週後の各 1 回目の検査において、2500ppm 群で有意差が認められた ALP について、追加検査を行った。

有意差の認められた項目を表5に示す。

総タンパクが2500 ppm群の雌雄で、アルブミンが500 ppm以上の雄及び2500 ppm群の雌で有意に減少した。

また、ALP及びASATが2500 ppm群雌雄で、ALATが同群雄でそれぞれ有意に増加した。ナトリウムが500 ppm以上の雌で有意に減少したが、軽度な減少であること、500 ppm群に対し2500 ppm群で増悪化していないこと、更に病理組織学的検査で投与に関連した異常が腎臓で認められていないことから、今回認められたナトリウムの減少の毒性学的意義は少ないものと考えられた。

尿素窒素は、2500ppm群雌雄で有意な増加が認められたが、同群の雌の尿素窒素は投与4及び8週後には減少しており一貫した変化ではないことから、偶発的な変動であると考えられた。

また、カルシウムが2500ppm群の投与4及び8週後に雄で有意に減少したが、雌では投与8週後に増加していることから、このカルシウムの変化についても偶発的な変動と考えられた。その他の有意な変化については、用量との関連が認められないことから投与の影響とは考えられなかった。

表5 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
尿素窒素	4週	—	—	↑150	—	—	(76)
	8週			↑125		↓71	(76)
	13週			↑120			↑122
ASAT	13週			↑120			↑126
ALAT	13週			↑128			
ALP	4週 ¹⁾			↑171			↑155
	8週 ²⁾			↑186			
	13週			↑218			↑165
総タンパク	8週	—	—	↓89	—	—	
	13週			↓88			↓90
アルブミン	13週		↓95	↓88			↓93
ナトリウム	13週					↓94	↓94
カリウム	13週				↑117		
カルシウム	4週	—	—	↓89	—	—	
	8週	—	—	↓83	—	—	↑110
	13週	↑115					

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

()内は、有意差は認められないが参考として示す

1) 投与5週後の追加分析結果を含む

2) 投与9週後の追加分析結果を含む

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student t test)

— : 検査せず

7. 尿検査

全群の雌雄各10匹について、投与13週後に以下の項目について検査した。

個体別に測定

尿量、比重、ASAT、ナトリウム、カリウム (以上、計測)

各群の尿を合わせて測定

pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血(以上、試験紙による半定量分析)、沈渣(鏡検)

有意差の認められた項目を表6に示す。

2500ppm群で、比重、ナトリウム及びカリウムが減少した。

表6 尿検査 (有意差の認められた項目)

性	雄			雌			
	投与量 (ppm)	100	500	2500	100	500	2500
比重				↓ 98			(99)
ナトリウム				↓ 60			(80)
カリウム				↓ 39			↓ 61

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す
 ()内は、有意差は認められないが参考として示す
 ↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.001 (Student t test)

8. 臓器重量

投与終了時に全動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

心臓、腎臓、肝臓、脾臓、脳、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺、副腎

(申請者注)

各臓器重量について、報告書では対体重比のみが報告されているため、実重量については申請者が個体別の最終体重及び対体重比から計算し、統計学的処理を行った。

有意差の認められた項目を表7に示す。

2500ppm群では、雌雄又は片性で心臓、腎臓、肝臓、脳、精巣、副腎の対体重比が増加し、心臓、脾臓、脳、卵巣、胸腺の実重量が減少した。これらの変化は、いずれも同群における最終体重の有意な低値によるものであり、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。また、500ppm以下の群で有意な変動が認められたが、2500ppm群において毒性影響が認められていないことからいずれも毒性影響とは考えられなかった。

表7 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性	雄			雌			
	投与量(ppm)	100	500	2500	100	500	2500
最終体重				↓ 82			↓ 79
心臓	実重量			↓ 88			↓ 77
	対体重比			↑ 109			
腎臓	実重量		↑ 118				
	対体重比		↑ 120	↑ 114		↑ 114	↑ 125
肝臓	対体重比			↑ 130			↑ 152
脾臓	実重量			↓ 70			↓ 77
脳	実重量						↓ 91
	対体重比			↑ 120			
精巣	対体重比			↑ 126	—	—	—
卵巣	実重量	—	—	—			↓ 74
胸腺	実重量			↓ 77			↓ 68
甲状腺	実重量	↓ 82					
	対体重比	↓ 83					
副腎	実重量	↑ 117					
	対体重比	↑ 120	↑ 111	↑ 124			

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す
 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ ↓↓ : p<0.01、↑↑ ↓↓ : p<0.001 (Student t test)
 実重量については申請者による計算及び統計処理

9. 肉眼的病理検査

終了時に全生存動物について屠殺後剖検した。

主要な肉眼的所見を表 8 に示す。

2500ppm 群雌雄で肝臓の暗緑変が見られた。また、同群では脱毛が雌雄とも 8 例ずつで認められたが、他動物による噛み付きによるものであり、投与による毒性影響とは考えられなかった。その他の群では検体投与による異常は認められなかった。

表 8 主要な肉眼的病理所見

臓器	性	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
	検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	14
肝臓	暗緑変	0	0	0	11**	0	0	0	8**

** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による検定)

10. 病理組織学的検査

対照群及び 2500ppm 群の全生存動物を対象として、下記組織について病理組織学的検査を行った。100 及び 500ppm 群については、肝臓及び腎臓についてのみ検査した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、胸腺、副腎、甲状腺、精巣、卵巣、前立腺、肺、脳、精囊、精巣上部、眼球、喉頭、乳腺、下垂体、気管、膀胱、唾液腺、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、大動脈(腹部、胸部) 坐骨神経、骨格筋、脊髄、子宮、皮膚

主要な病理組織学的所見を表 9 に示す。

肝臓において、2500 ppm 群雌雄で肝細胞索解離、細胞質の均質化、小葉中心性好酸性化(雄のみ)、びまん性の軽微な単細胞変性が見られた。また、500 ppm 群では、雄で小葉中心性好酸性化、雌でびまん性の軽微な単細胞変性がそれぞれ 1 例ずつで見られ、以上の変化は何れも検体投与の影響と考えられた。単核細胞浸潤の門脈周囲性凝集が 100 ppm 以上の雌雄で認められたが、軽微であり、また雌では用量に関連した増加が認められていないことから、雌雄ともに毒性影響とは考えられなかった。

腎臓において、全投与群で尿細管性腎症の増加が認められたが、用量に関連した発生頻度の増加もしくは重症化は認められておらず、投与の影響とは考えられなかった。

2500 ppm 群の雄で皮膚の壊死が有意に増加したが、これは他動物による噛み付きによるものであり、毒性影響とは考えられなかった。

その他に、投与の影響は認められなかった。

表 9 主要な病理組織学的所見

臓器	性		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数			15	15	15	15	15	15	15	14
肝臓	肝細胞索解離	軽微	0	0	0	4*	0	0	0	0
		中等度/顕著	0	0	0	11**	0	0	0	6**
	細胞質の均質化		0	0	0	11**	0	0	0	13**
	小葉中心性好酸性化		0	0	1	11**	0	0	0	0
	びまん性の軽微な単細胞変性		0	0	0	11**	0	0	1	2
	主に単核浸潤細胞の軽微な門脈周囲性凝集		0	1	3	4*	1	1	6*	2
腎臓	尿細管性腎症	軽微	1	4	6*	4	0	3	1	2
		中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	壊死		0	—	—	4*	0	—	—	0

— : 検査せず

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisher 検定、申請者による検定)

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による影響として、500ppm 以上の群において、雄でアルブミンの低下及び肝臓における小葉中心性好酸性化、雌で肝臓における単細胞変性が認められた。また、2500ppm 群では雌雄で筋緊張の低下、低体重、摂餌量、飼料利用効率、血色素量及びヘマトクリット値の減少、赤血球数の減少(雌のみ)、ASAT 及び ALP の増加、ALAT の増加(雄のみ)、総タンパク及びアルブミンの減少、尿検査項目の変化(比重、ナトリウム及びカリウムの減少)並びに肝臓における病理組織学的変化(肝細胞索解離、細胞質の均質化、単細胞変性)が認められた。従って、本試験の無毒性量は雌雄とも 100ppm (5mg/kg/day)であると判断される。

(2) マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒性 11)

試験実施機関：

報告書作成年： 1983 年

検体の純度： 95%

供試動物： ICR 系(Crj: CD-1)マウス、1 群雌雄各 20 匹
投与開始時 5 週齢、体重雄 24.9~28.5g、雌 20.4~22.8g

投与期間： 13 週間 (雄：1982 年 2 月 23 日~5 月 26 日、雌：1982 年 3 月 2 日~6 月 2 日)

投与方法： 検体を 0(対照群)、100、300、1000 及び 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は週に 2 回調製した。

用量設定根拠；用量設定試験として、同試験施設で同系マウス(1 群雌雄各 6 匹)を用い 0、200、600、2000 及び 6000 ppm の混餌濃度で 3 週間反復経口投与毒性試験を実施した。その結果、6000 ppm 群で、雄 2 例及び雌 3 例が死亡し、雌雄ともに増体重抑制、摂餌量低下、アルカリホスファターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの顕著な増加、肝臓の腫大及び暗調化が認められた。更に、2000 ppm 以上の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。以上より、本試験の投与量として 0、100、300、1000 及び 3000 ppm を選択した。

観察・検査項目及び結果：

1. 一般状態及び死亡率

全動物について毎日一般状態を観察した。

脱毛が 300ppm 群の雄 1 例に認められたが検体投与に関連したものとは考えられず、検体投与に起因した一般状態の異常は観察されなかった。

対照群の雄 1 例が計測時の事故により死亡した以外に、死亡は認められなかった。

2. 体重

全動物の体重を週 1 回測定した。

体重の推移を表 1 に示す。

3000ppm 群の雄で、投与 1 週後より全試験期間を通じて対照群に対し体重が低下した。同群の雌では投与 10 週以降に対照群に対し有意な体重の低下が見られた。

1000ppm 以下の群では、体重への影響は認められなかった。

表 1 体重

性	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与 1 週	98	99	99	↓96	100	98	101	100
投与 2 週	98	98	99	↓95	100	100	102	↑103
投与 3 週	98	98	98	↓96	99	100	99	97
投与 4 週	99	99	99	↓95	103	104	104	102
投与 5 週	98	98	99	↓94	101	101	101	98
投与 6 週	98	98	98	↓93	99	103	102	95
投与 7 週	97	98	98	↓93	99	102	96	97
投与 8 週	100	100	101	96	100	102	95	96
投与 9 週	99	98	98	↓94	98	103	98	94
投与 10 週	98	99	98	↓93	96	103	96	↓93
投与 11 週	98	98	98	↓92	98	103	96	↓93
投与 12 週	98	97	98	↓91	97	102	100	↓92
投与 13 週	98	98	98	↓92	96	103	95	↓89

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↑ ↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (Student t test)

3. 摂餌量、飲水量及び飼料利用効率

摂餌量及び飲水量を週 2 回測定し、飼料利用効率を求めた。

摂餌量及び飲水量に投与の影響は認められなかった。

飼料利用効率は 3000ppm 群雄、同群雌、1000ppm 群雌で減少し、試験期間を通じた飼料利用効率は、それぞれ対照群に対し 84%、72%及び 82%であった(投与 1 週については、それぞれ対照群の 66%、100%、108%)。その他の群では影響は認められなかった。

4. 検体摂取量

投与期間中の平均検体摂取量は表 2 のとおりであった。

表 2 検体摂取量

投与量 (ppm)		100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	12.1	37.1	121	365
	雌	14.2	43.6	146	447

5. 血液学的検査

試験終了時(投与 13 週後)に各群雌雄各 10 匹について後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、網状赤血球数

有意差の認められた項目を表 3 に示す。

3000ppm 群では雄で血小板数の増加、MCH 及び MCHC の軽度減少、雌でヘマトクリット値及び血色素量の軽度減少が認められた。また 1000ppm 群では、雄で血小板数の増加及び MCHC の軽度減少が見られた。1000ppm 群の雌及び 300ppm 以下の群では異常は認められなかった。

(申請者注)

雄で認められた赤血球恒数(MCH、MCHC)の低下は、雄に赤血球及び血色素量等の有意な低下が認められていないことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。

表 3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
ヘマトクリット値									↓95
血色素量									↓95
MCH					↓94				
MCHC				↓97	↓97		↑103		
血小板数				↑113	↑117				

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す
 ↑ ↓ : p<0.05 (Student t test)

6. 血液生化学的検査

血液学的検査と同じ動物から得た血液を用いて、以下の項目について検査した。

総タンパク、アルカリホスファターゼ(ALP)、血糖、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総コレステロール、カルシウム

有意差の認められた項目を表 4 に示す。

3000ppm 群雌で ALP の増加が認められた。その他に投与の影響は認められなかった。

表 4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
ALP									↑134

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す
 ↑ : p<0.05 (Student t test)

7. 尿検査

血液学的検査と同じ動物を対象として、投与 13 週後に下腹部圧迫により尿を採取し、以下の項目について検査した。

比重 (計測)、pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血 (以上、試験紙による半定量分析)

300 ppm 以上の雄でタンパク強陽性(+++)を示す動物数が増加した(表 5)。雌では 3000 ppm 群の雌 1 例のみにタンパク強陽性が認められた。同試験施設で同系マウスを用いて行った試験において、対照群の雄で 9/11 例、6/20 例に尿中タンパク強陽性以上が認められていること、また血液生化学的検査において総タンパクに異常は認められなかったことから、今回認められたタンパク増加が検体投与によるものとは考えられなかった。

その他の検査項目に異常は認められなかった。

表 5 尿中タンパク

性	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
±	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
+	4	2	0	1	0	5	6	7	3	2
++	6	7	5	4	0	5	4	3	7	7
+++	0	1	5	5	9	0	0	0	0	1
++++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

数値は動物数

8. 臓器重量

試験終了時に全動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、骨格筋(下腿三頭筋)

有意差の認められた項目を表6に示す。

3000ppm群において、雌雄で肝臓重量(実重量及び対体重比)の増加、雌で胸腺重量(実重量及び対体重比)の増加及び下垂体重量(実重量及び対体重比)の減少がそれぞれ認められ、投与の影響と考えられた。

腎臓重量は、雄では3000ppm群で実重量及び対体重比ともに有意に減少したが、雌では300ppm以上で実重量及び/又は対体重比が有意に増加した。病理組織学的には3000ppm群で雌雄ともに遠位尿細管上皮の多核細胞化が有意に高い発生率を示したにもかかわらず、腎臓重量が雌雄で相反する結果が得られたこと、また腎臓重量と腎臓における他の病理組織学的変化にも関連が認められなかったことから、認められた腎臓重量の変動は検体投与によるものとは考えられなかった。

その他に認められた有意な変動は、低体重に起因した実重量の低下もしくは対体重比の増加か、用量との関連が認められないことから、毒性影響とは考えられなかった。

(申請者注)

3000ppm群の雌で認められた胸腺重量の増加及び下垂体重量の減少は、関連する病理組織学的所見を伴っていないことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

表6 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	投与量(ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
最終体重					↓91				↓89
脳	実重量		↓97						
	対体重比				↑109				↑111
下垂体	実重量								↓83
	対体重比								↓88
心臓	実重量		↓94		↓93				
	対体重比								↑108
胸腺	実重量								↑116
	対体重比								↑118
肝臓	実重量				↑119				↑137
	対体重比				↑130				↑154
腎臓	実重量				↓82		↑113	↑117	
	対体重比				↓89		↑112	↑124	↑117
脾臓	実重量					↓85	↓86		
	対体重比			↑109	↑114		↓85		
副腎	対体重比							↑117	
精巣	対体重比				↑112	—	—	—	—
卵巣	実重量	—	—	—	—				↓79
筋肉	実重量			↓93					
	対体重比								↑110

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001 (Student t test)

9. 肉眼的病理検査

途中死亡及び計画屠殺した全動物について剖検した。

主要な肉眼的病理所見を表7に示す。

3000 ppm 群の雌雄で肝臓の暗調化及び腫大の頻度が増加した。1000 ppm 以下の群では投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

表7 主要な肉眼的病理所見

臓器	性	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	暗調化	0	0	0	2	17***	0	0	0	0	20***
	腫大	0	0	0	1	15***	0	1	0	2	10***

*** : p<0.001 (Fisher 検定)

10. 病理組織学的検査

途中死亡及び計画屠殺した全動物について、下記組織について病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨、膝関節、脊椎)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、舌、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、頭部(鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽腔、中耳を含む)、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、眼球及び付属腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)及び肉眼的異常部位

なお、対照群と 3000 ppm 群の一部の個体の腎臓組織について、電顕的観察を行った。

主要な病理組織学的所見を表8に示す。

肝臓では、3000 ppm 群において雌雄で小葉中心性の好酸性肝細胞肥大、雌で肝細胞索解離及び褐色色素沈着の頻度の有意な増加が見られた。

腎臓では 1000 ppm 以上の雄及び 3000 ppm 群の雌で遠位尿細管上皮多核細胞化、3000 ppm 群の雄で尿細管再生性変化の発生頻度の有意な増加が認められた。

腎臓で認められた多核細胞の電顕的観察では、細胞質内小器官の構造及び配列に変化は認められなかった。

表8 主要な病理組織学的所見

臓器	性	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	小葉中心性好酸性肝細胞肥大	0	0	0	1	16***	0	0	0	0	19***
	肝細胞索解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5*
	褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8**
腎臓	遠位尿細管上皮多核細胞化	0	0	0	7**	20***	0	0	0	3	14***
	尿細管再生性変化	0	0	0	1	5*	0	0	0	0	3

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Fisher 検定)

以上の結果から、本剤のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による影響として、3000 ppm 群において、低体重(雌雄)、飼料利用効率の低下(雌雄)、血小板数の増加(雄)、MCH 及び MCHC の低下(雄)、ヘマトクリット値及び血色素量の低下(雌)、アルカリホスファターゼの増加(雌)、肝臓重量の増加(雌雄)、肝臓で小葉中心性好酸性肝細胞肥大(雌雄)、肝細胞索解離(雌)及び褐色色素沈着(雌)、腎臓で遠位尿細管上皮多核細胞化(雌雄)及び尿細管再生性変化(雄)がそれぞれ認められた。飼料利用効率の低下は 1000 ppm 群雌でも、血小板数の増加、MCHC の低下及び腎臓の遠位尿細管上皮多核細胞化は 1000 ppm 群雄でも認められた。従って、本試験の無毒性量は雌雄とも 300 ppm(雄 37.1mg/kg/day、雌 43.6mg/kg/day)であると判断される。

(申請者注)

雄で認められた赤血球恒数(MCH、MCHC)の低下は、雄に赤血球及び血色素量等の有意な低下が認められていないことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。

(3) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 毒性 12)

試験実施機関：
報告書作成年：1980 年

検体の純度：87.0%

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹
投与開始時 約 4~6 ヶ月齢、体重雄 9.5~9.8kg、雌 7.8~8.3kg (群平均)

投与期間： 13 週間 (1978 年 2 月 7 日~5 月 8 日)

投与方法： 0、3、12 及び 48 mg/kg/day に相当する量として、検体を 0(対照群)、78、303 及び 1210 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週毎に調製した。

用量設定根拠； 用量設定試験として、4 週間反復経口投与試験を実施したところ、32 mg/kg/day で軽度な毒性影響が認められたのみであったことから、本試験の最高用量として 48 mg/kg/day を選択した。(用量設定試験の詳細は報告書に記載なし)

観察・検査項目及び結果：

1. 一般状態及び死亡率

全動物について毎日一般状態を観察した。

48 mg/kg/day 群で、投与 8 日後以降に皮膚の強度の壊死病斑、食欲不振、出血性下痢、強度の衰弱、多尿及び多飲からなる顕著な一般状態の異常が認められ、同群の雄全例を投与 43~57 日に、雌 3 例を投与 43~59 日にそれぞれ切迫屠殺した。

同群の生存例 1 例及びその他の群では一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

2. 体重

投与開始前 1 週間及び投与開始後 4 週間は週 2 回、その後は週 1 回、全動物の体重を給餌後に測定した。

48 mg/kg/day 群の切迫屠殺した動物では体重の増加が認められないか減少した。同群の生存例 1 例及びその他の群では、体重への影響は認められなかった。

(申請者注)

投与初期の変化が本告書からは不明であるが、ビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験及びその予備試験において、それぞれ 20 mg/kg/day 及び 48 mg/kg/day の最高用量まで、投与初期(投与 1 週)に投与による体重への影響は認められなかった。従ってこれらのデータを総合すると、イヌにおいては検体の単回投与によって体重に毒性影響が出る可能性は低いものと考えられた。

3. 摂餌量

全動物の摂餌量を毎日測定した。

48 mg/kg/day 群では、投与開始直後は摂餌量への影響は認められなかったが、一般症状が見られた後から摂餌量が顕著に減少し、拒食に進展した。同群の生存例 1 例及びその他の群では、摂餌量への影響は認められなかった。

4. 血液学的検査

投与 0、6 及び 13 週後に、全動物について以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、血液凝固時間

有意差の認められた項目を表 1 に示す。

48 mg/kg/day 群では、雌雄で血色素量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少が認められ、この貧血傾向は後述する糞中血液の増加に関連したものと考えられた。

更に同群の雄では白血球数の増加、好中球の増加及びリンパ球の減少も認められた。

以上の変化は、検体の直接的影響というより、検体投与による皮膚及び腸管での出血、炎症反応の結果であると考えられた。

また、3 mg/kg/day 群雄でも好中球が増加したが、用量との関連に欠ける変化であった。

その他に投与に関連した変化は認められなかった。

表 1 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	12	48	3	12	48
血色素量	6 週			↓ 63			↓ 71
ヘマトクリット値	6 週			↓ 68			↓ 69
赤血球数	6 週			↓ 62			↓ 72
白血球数	6 週			↑ 222			
好中球	6 週	↑ 122		↑ 141			
リンパ球	6 週			↓ 67			

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↑ ↓ : p<0.05 (Wilcoxon test)

5. 血液生化学的検査

投与 0、6 及び 13 週後に、全動物について以下の項目について検査した。

総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)、アルカリホスファターゼ、血糖、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、タンパク電気泳動

有意差の認められた項目及び投与に関連したと考えられる変化を表 2 に示す。

48 mg/kg/day 群雌雄では ALAT 及び総ビリルビンの増加傾向が見られ、尿中でのビリルビン検出及び肝臓における病理組織学的変化と関連するものと考えられ、検体投与による肝臓への影響が示唆された。また、総ビリルビンは 12 mg/kg/day 群の雄でも増加傾向を示した。

48mg/kg/day 群雌雄では尿素窒素の増加傾向が見られ、腎毒性が示唆された。

48mg/kg/day 群で認められた血糖の低値は、同群で観察された拒食による影響であり、検体による直接的な毒性影響とは考えられなかった。

48mg/kg/day 群ではアルブミン及び α_1 グロブリン比率の低値による総タンパクの低下が見られ、 α_2 グロブリン、 α_3 グロブリン及び γ グロブリンの比率が増加した。これらの変化は腎臓及び肝臓の変化による二次的な影響の可能性が示唆された。

OCT の低下が雄の 3 及び 48mg/kg/day 群で認められたが、用量との関連がなく投与の影響とは考えられなかった。

表2 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目及び投与に関連した変化)

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	12	48	3	12	48
尿素窒素	6週			(137)			(126)
血糖	6週			(93)			(87)
ALAT	6週			(160)			(127)
OCT	6週	↓75		↓72			
総ビリルビン	6週			(211)			(163)
	13週		(138)	—			
総タンパク	6週						↓87
アルブミン	6週						↓82
α ₁ グロブリン	6週			↓46			↓56
α ₂ グロブリン	6週			↑142			
α ₃ グロブリン	6週			↑219			↑212
γグロブリン	6週			(197)			(205)

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

—: 生存例なし

↑ ↓: p<0.05 (Wilcoxon test)

()内は、有意差は認められないが参考として示す

6. 尿検査

投与0、6及び13週後に、全動物について以下の項目について検査した。

比重、ナトリウム、カリウム(以上、計測)、pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン(以上、試験紙による半定量分析)、沈渣(鏡検)

投与に関連したと考えられる定量的変化を表3に示す。

48 mg/kg/day 群でナトリウム、カリウム及び比重の低値傾向が認められた。また同群の4例(雌雄動物数不明)から投与6週後にビリルビンが検出された。

表3 尿検査 (投与に関連した定量的変化)

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	12	48	3	12	48
ナトリウム	6週			(29)			(69)
カリウム	6週			(18)			(42)
比重	6週			(99)			(98)

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

統計学的有意差なし (Wilcoxon test)

()内は、有意差は認められないが参考として示す

7. 糞中潜血

投与開始前、並びに投与1、4、8及び12週後のそれぞれ連続した4日間について、全動物の糞中の潜血を検査した。

48mg/kg/day 群で糞中に潜血が認められ、特に同群雄2例で大量の血液が観察された。また、同群では上述の一般状態観察においても雄全例、雌2例に糞中に血液が認められた(主に切迫屠殺の直前)。糞中への血液の排泄は、血液学的検査で同群に認められた貧血兆候の一因と考えられ、病理検査で消化管に認められた出血に関連しているものと考えられた。

8. 臓器機能検査

投与 13 週後に、全動物について肝機能試験(BSP 法)及び腎機能試験(PSP 法)を行った。

投与に関連したと考えられる変化を表 4 に示す。

PSP 静注 60 分後の血中 PSP 濃度は 12mg/kg/day 以上の雌雄で対照群に比し高値を示し、腎機能の低下による PSP 排泄の低下が示された。

表 4 臓器機能検査 (投与に関連した変化)

性	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/day)	3	12	48	3	12
PSP 血中濃度		(139)	—		↑ 123	(224)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

— : 生存例なし

↑ : p<0.05 (Wilcoxon test)

()内は、有意差は認められないが参考として示す

9. 眼科学的検査

投与 0、7 及び 13 週後に、全動物について眼科学的検査を行った。

異常所見は認められなかった。

10. 臓器重量

投与終了時に全生存動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、心臓、副腎、腎臓、脳、下垂体、脾臓、肺、精巣、胸腺、甲状腺、卵巣、前立腺

有意差の認められた項目を表 5 に示す。

下垂体の対体重比が 12mg/kg/day 群の雌で有意に減少したが、実重量の低下は伴っておらず、偶発的な変動と考えられた。

表 5 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/day)	3	12	48	3	12
下垂体 対体重比			—		↓ 69	

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

— : 生存例なし

↓ : p<0.05 (Wilcoxon test)

11. 肉眼的病理検査

全動物について剖検した。

48mg/kg/day 群の雌雄で、皮膚の壊死病巣が認められ、これらの病巣部では皮膚(真皮及び皮下組織)は完全に消失し、湿潤な灰色化した状態であり、傷害の治癒兆候は認められなかった。また、同群では胃及び消化管に潰瘍及び出血が認められた。

更に、同群では、雌雄各 3 例で胆嚢の腫大、雄 4 例及び雌 2 例で腸間膜リンパ節の軽度腫張、並びに雄 1 例で胸腺の完全な萎縮がそれぞれ認められた。

その他の群では投与に関連した所見は認められなかった。

12. 病理組織学的検査

全動物を対象として、下記組織について病理組織学的検査を行った。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、胸腺、甲状腺、肺、脳、副腎、下垂体、精巣、卵巣、前立腺、精嚢、唾液腺、横隔膜、胆嚢、頬粘膜、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、尿管、子宮、坐骨神経、脊髄、膵臓、舌、皮膚、肛門嚢、大動脈(腹部、胸部)、骨格筋、乳腺、骨髄、眼(視神経を含む)、肉眼的異常部位

48mg/kg/day 群では、褐色色素を含むクッパー細胞を含む小葉中心性の肝細胞変性が認められ、変性部位には壊死細胞が認められた。また、同群では消化管に粘膜潰瘍及び小出血が認められ、皮膚では限局性潰瘍性皮膚炎が認められた。更に同群の雄 3 例では肺胞に多核巨細胞が認められた。

全群で尿細管性腎症が認められたが、本所見は同施設で試験されたイヌで一般的に認められていることから投与の影響とは考えられなかったものの、48mg/kg/day 群の雄 1 例で認められた重篤な尿細管性腎症については投与の影響と考えられた。

48mg/kg/day 群の雄 3 例では成熟した精細胞が認められなかったが、これらの動物は性成熟に達していなかった(約 6 ヶ月齢で切迫屠殺)ためと考えられた。更にこのうち 1 例で胸腺の萎縮が認められたが、胸腺への直接的影響というよりも全身的な不良状態によるものと考えられた。

その他の群では、投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間飼料混入投与による影響として、48mg/kg/day 群雌雄において、一般状態の悪化、死亡、体重増加抑制、摂餌量減少、ALAT、総ビリルビン及び尿素窒素の増加、尿中カリウム及びナトリウムの減少、尿比重の低下、尿中ビリルビン検出、糞中血液の増加、PSP 排泄低下、肝細胞の変性及び壊死、消化管の粘膜潰瘍及び小出血、潰瘍性皮膚炎、肺胞の多核巨細胞(雄のみ)、尿細管性腎症(雄のみ)が認められた。総ビリルビンの増加は 12mg/kg/day 群の雄でも、PSP 排泄低下は 12mg/kg/day 群の雌雄でも認められた。従って、本試験の無毒性量は雌雄とも 3mg/kg/day であると判断される。

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

(4) 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 毒性 13)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用について(平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知)の「4.試験成績の除外について(2) ⑩のイ」の規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

ジクロルプロップ原体の急性経皮毒性試験(資料 No. 毒性 1)において、LD₅₀は>2000mg/kg であった。従って、ジクロルプロップ原体の経皮毒性は弱く、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い毒性は認められない。

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

(5) 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No. 毒性 14)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用について(平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知)の「4.試験成績の除外について(2) ⑪のイ」の規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

ジクロルプロップ原体の急性吸入毒性試験(資料 No. 毒性 6)において、 LC_{50} は $>3370\text{mg}/\text{m}^3$ であった。従って、ジクロルプロップ原体の吸入毒性は弱く、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い毒性は認められない。

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

5. 亜急性神経毒性

(1) 反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. 毒性 15)

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

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

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

(2) 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No. 毒性 16)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用について(平成13年10月10日付け13生産第3986号農林水産省生産局生産資材課長通知)の「4.試験成績の除外について(2)⑬」の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。

6. 慢性毒性及び発がん性

(1) イヌを用いた強制経口投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒性 17)

試験実施機関：
[GLP]
報告書作成年：2000年

検体の純度：97.09～98.46%

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹
投与開始時 約6ヵ月齢、体重雄8.3～10.6 kg、雌7.0～9.6 kg

投与期間： 52週間 (1999年6月18日～2000年6月19日)

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに詰め、3、8及び20 mg/kg/dayで、給餌後30分～1時間に毎日強制経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。

用量設定根拠： 同施設でビーグル犬雌雄各1匹を用い、6、12、24及び48 mg/kg/dayの投与量で実施した4週間反復経口投与試験の結果、48 mg/kg/day群に趾間部のびらん、出血及び潰瘍、胃の潰瘍及び赤色斑、肝臓の白色斑、クッパー細胞への色素沈着、小肉芽腫、肝細胞の好酸性化、単細胞壊死、細胞浸潤及び静脈炎の病理組織学的変化、体重増加抑制、貧血、血液凝固能低下、肝臓のタンパク合成能低下が認められた。同群の雄は投与15日後に切迫屠殺した。また、24 mg/kg/day群でもクッパー細胞への色素沈着、肝細胞の好酸性化、小肉芽腫及び貧血が観察された。

以上の結果並びに投与期間が長期に及ぶことを考慮し、本試験の最高用量を20 mg/kg/dayとし、以下8及び3 mg/kg/dayを設定した。

観察・検査項目及び結果：

1. 一般状態及び死亡率

全動物について毎日一般状態を観察した。

検体投与に起因する変化として、20 mg/kg/day群の雄2例及び雌3例に趾間部、肉球あるいは耳介部の腫脹、発赤、びらん、潰瘍、痂皮あるいは脱毛が認められた。これらの所見は投与5週から投与33週の間に一過性に発現する変化であった。

死亡例は認められなかった。

2. 体重

投与開始前1週、投与開始前日、投与開始後は週1回、全動物の体重を給餌前に測定した。

各投与群とも対照群と同様の体重推移を示し、検体投与による体重への影響は認められなかった。

3. 摂餌量

投与開始前1週から、全動物について毎日測定した。

対照群及び各投与群の摂餌量は同様であり、検体投与による摂餌量への影響は認められなかった。

4. 血液学的検査

投与開始前、投与 26 及び 52 週後に、全動物について桡側皮静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン量

有意差の認められた項目を表 1 に示す。

投与 26 週後に APTT の延長が 20 mg/kg/day 群の雄及び 8 mg/kg/day 以上の雌に認められたが、その程度は軽微であり、毒性学的に重要な意義を持つ変化とは考えられなかった。また、3mg/kg/day 群雄でも APTT が延長したが、用量との関連に欠ける変化であった。その他に投与に関連した変化は認められなかった。

表 1 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	8	20	3	8	20
APTT	26 週	↑ 124		↑ 129		↑ 121	↑ 126

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↑ : p<0.05 (Dunnett 検定)

5. 血液生化学的検査

血液学的検査で得た血液を用いて、以下の項目について検査した。

総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)、アルカリホスファターゼ、血糖、リン脂質、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、総ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、リン、タンパク電気泳動

有意差の認められた項目を表 2 に示す。

20 mg/kg/day 群雄で、投与 26 週後に総タンパクの低値が、同群雌で投与 26 及び 52 週後にトリグリセリドの低値がそれぞれ認められたが、いずれも軽微な変化であり、毒性学的に重要な意義を持つ変化とは考えられなかった。同群雌で投与 26 週後に α_1 グロブリンが低値を示したが、各個体の値に明らかな異常値は認められず、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。また、3 mg/kg/day 群雌で投与 52 週後にナトリウムの高値が認められたが、用量との関連に欠ける変化であった。

表 2 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	8	20	3	8	20
トリグリセリド	26 週						↓ 49
	52 週						↓ 26
総タンパク	26 週			↓ 93			
ナトリウム	52 週				↑ 101		
α_1 グロブリン	26 週						↓ 79

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↑ ↓ : 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

6. 尿検査

投与開始前、投与 26 及び 52 週後に、全動物について以下の項目を検査した。

色調(目視)、尿量、比重(以上、計測)、pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン(以上、試験紙による半定量分析)、沈渣(鏡検)

対照群及び各投与群の結果は同様であり、投与に関連した変化は認められなかった。

7. 眼科学的検査

投与開始前、投与 26 及び 52 週後に、全動物の両眼の前眼部、中間透光体及び眼底を検査した。

異常所見は認められなかった。

8. 臓器重量

投与終了時に全動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、膵臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮

有意差の認められた項目を表 3 に示す。

20 mg/kg/day 群の雄の肝臓の実重量が有意な高値を示したが、軽度であり、対体重比には差が認められていないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体投与に起因すると考えられる変化として、20 mg/kg/day 群雄 1 例で腎臓重量(左右)の高値(対照群の平均値に対して、右 160%、左 152%)が認められた。この変化に対応する所見として、肉眼的病理検査で腎臓の腫大、病理組織学的検査では近位尿細管の肥大及び好酸性化が認められた。しかし、明確な変性などの障害像は認められず、血液生化学的検査においても腎機能への影響は認められなかったことから、病理発生については不明であった。

表 3 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	8	20	3	8	20
肝臓	実重量			↑116			

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↑ : p<0.05 (Dunnnett 検定)

9. 肉眼的病理検査

投与終了時に全動物について屠殺後剖検した。

腎臓の腫大(左右)が 20 mg/kg/day 群の雄 1 例で認められた。

その他に投与に関連した所見は認められなかった。

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

10. 病理組織学的検査

全動物を対象として、下記組織について病理組織学的検査を行った。

脳、下垂体、眼(角膜、水晶体、網膜)及び視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺、上皮小体、舌、心臓、胸腺、肺及び気管支、気管、食道、大動脈、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膵臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、膣、骨格筋(下腿三頭筋)、脊髄、骨及び骨髄(大腿骨及び胸骨)、坐骨神経(左大腿部)、皮膚(右下腹部、雌は乳腺を含む)、肉眼的異常部位

20 mg/kg/day 群の雌 1 例で肝臓にクッパー細胞の色素沈着(中等度)及び小肉芽腫(中等度)が、同群の雄 1 例で腎臓に近位尿細管の好酸性化(左右)及び近位尿細管の肥大(左右)が認められた。その他に投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 52 週間強制経口投与による影響として、20 mg/kg/day 群において、雌雄で趾間部、肉球あるいは耳介部の腫脹、発赤、びらん、潰瘍、痂皮あるいは脱毛が認められた。更に同群では、雄の腎臓で重量の高値、近位尿細管の好酸性化及び近位尿細管の肥大が、雌の肝臓でクッパー細胞の色素沈着及び小肉芽腫がそれぞれ認められた。従って、本試験の無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg/day であると判断される。

(2) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 毒性 18)

試験実施機関：

報告書作成年：1984年(1981年¹⁾)

検体の純度：95%

供試動物：Fischer系(F-344)ラット

1群雌雄各80匹(投与26、52及び78週に各群雌雄各8匹を中間屠殺)

投与開始時 5週齢、体重雄86~112g、雌78~100g

(追加試験¹⁾)

Fischer系(F-344)ラット、1群雌雄各10匹

投与開始時 5週齢、体重雄89~111g、雌80~98g

投与期間：2年間

雄；1981年6月25日~1983年6月25日

雌；1981年6月19日~1983年6月20日

(追加試験¹⁾)

13週間(投与年月日は報告書に記載なし)

投与方法：検体を0(対照群)、100、300、1000及び3000ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週2回調製した。

用量設定根拠：用量設定のため、同試験施設で0、100、300、1000、3000及び5000ppmの投与量で4週間混餌投与試験を実施した。その結果、3000ppm以上の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下、3000ppm以上の雄及び5000ppmの雌で赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の減少、1000ppm以上の雄及び3000ppm以上の雌で肝臓の対体重比が増加したことから、本試験の投与量として0、100、300、1000及び3000ppmを選択した。

観察・検査項目及び結果：

1. 一般状態及び死亡率

全動物について毎日一般状態を観察した。

検体投与によると考えられる一般状態の異常は観察されなかった。

試験終了時における累積死亡数は表1のとおりであり、投与の影響は認められなかった。

表1 死亡数

性	雄					雌				
	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与量 (ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
供試動物数	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
死亡動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26

¹ 本試験では、投与13週時における血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査が行われていなかったため、これらの成績を得ることを目的に、同様の設計で13週間の追加試験を実施した。

2. 体重

全動物の体重を、投与 26 週までは週 1 回、以後は 2 週間に 1 回測定した。追加試験については、全動物の体重を、週 1 回測定した。

3000ppm 群では雌雄いずれも投与 1 週後から試験期間を通じて有意な低体重($p < 0.001$ 、対照群に比し 10%前後の減少)が認められた。

300ppm 以上の雌雄でも有意な低体重(300ppm 雄: $p < 0.001$ 、1000ppm 雄: $p < 0.01$ 、300 及び 1000ppm 雌: $p < 0.05$)が見られたが、対照群に比して 5%以下の軽微な減少であったことから、毒性影響とは考えられなかった。

その他の群では体重に投与の影響は認められなかった。

追加試験においても、3000ppm 群雌雄で試験期間(13 週間)を通じて有意な低体重($p < 0.001$ 、対照群に比し、雄で最大 13%、雌で最大 10%の減少)が認められた。

(本項における有意差検定: Student t 検定)

3. 摂餌量及び飼料利用効率

各群とも、雌雄 8 ケージ(5 匹/ケージ)について毎週 2 回、ケージ毎の摂餌量を測定し、1 日 1 匹あたりの摂餌量を算出した。更に飼料利用効率を求めた。追加試験については、摂餌量を測定しなかった。

3000ppm 群では、雄で投与 1~6 週、雌で投与 1~11 週に有意な($p < 0.001$ 、Student t 検定)摂餌量の減少が認められた(対照群に比し、雄で最大 18%、雌で最大 13%の減少)。

その他の群では摂餌量に投与の影響は認められなかった。

飼料利用効率は、3000ppm 群雌で対照群に対して 16%低下した。

その他の群では飼料利用効率に投与の影響は認められなかった。

4. 飲水量

各群とも、摂餌量を測定した雌雄 8 ケージ(5 匹/ケージ)について毎週 2 回、ケージ毎の飲水量を測定し、1 日 1 匹あたりの飲水量を算出した。追加試験については測定しなかった。

3000ppm 群では、雌雄いずれもほぼ全投与期間を通じて対照群に対し有意な($p < 0.001$)飲水量の増加を示した(試験期間全体の平均で、対照群に対し雄 23%、雌 42%増加。投与 1 週は雄は減少、雌は 24%増加($p < 0.05$))。また、1000ppm 群の雌では有意な($p < 0.001$)増加を示す週が散見され、試験期間全体の平均で対照群に対し 10%増加した(投与 1 週は 7%増加(統計学的有意差なし))。これらの群で認められた飲水量の増加は腎臓の病理組織学的変化(近位尿細管上皮褐色色素沈着)に関連した変化と考えられた。

その他の群では、対照群とほぼ同等であった。

(本項における有意差検定: Student t 検定)

5. 検体摂取量

投与期間中の平均検体摂取量は表 2 のとおりであった。

表 2 検体摂取量

投与量 (ppm)		100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.64	11.0	36.5	116
	雌	4.42	13.1	45.7	147

6. 血液学的検査

投与 26、52 及び 78 週後は各群雌雄 8 匹、試験終了時は各群雌雄 10 匹を対象として、エーテル麻酔下で開腹して後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。追加試験については、試験終了時に全動物を対象に同様に検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、網状赤血球数

有意差の認められた項目を表 3 に示す。

3000ppm 群雌雄で、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量が減少し、軽度の貧血傾向を示した。その他の群でも貧血に関連する検査項目の変動が見られたものの、軽度で一時的な変化であったことから、毒性影響とは考えられなかった。

また、その他の検査項目についても有意な変化が認められたが、軽度であるか、用量との関連が認められないか、一時的であったため、投与による毒性影響とは考えられなかった。

表 3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
ヘマトクリット値	13 週				↓ 90			↓ 96	↓ 93
	26 週				↓ 93				↓ 96
	52 週				↓ 94	↓ 97	↓ 96	↓ 97	↓ 87
	78 週				↓ 90				↓ 93
	104 週								↓ 91
血色素量	13 週				↓ 91			↓ 95	↓ 92
	26 週				↓ 94				↓ 96
	52 週				↓ 94				↓ 90
	78 週				↓ 89		↓ 96	↓ 96	↓ 91
	104 週								↓ 91
赤血球数	13 週				↓ 88			↓ 96	↓ 92
	26 週				↓ 92				↓ 95
	52 週				↓ 91		↓ 96	↓ 96	↓ 86
	78 週				↓ 89				↓ 93
MCV	13 週	↓ 99			↑ 102	↑ 101	↑ 101		↑ 102
	26 週				↑ 102			↑ 100.4	↑ 101
	52 週		↑ 102		↑ 103				
MCH	13 週				↑ 103				
	26 週				↑ 102				
	52 週				↑ 103		↑ 103	↑ 103	↑ 104
MCHC	13 週				↑ 102				↓ 98
	52 週					↑ 102	↑ 103		↑ 103
血小板数	13 週	↑ 111	↑ 115	↑ 106					
	78 週								↑ 116
	104 週				↓ 81				↑ 128
白血球数	13 週							↓ 79	
	26 週								↑ 113
好中球分葉核球	26 週								↑ 175
リンパ球	13 週							↓ 78	
	78 週				↑ 126				

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001 (Student t test)

7. 血液生化学的検査

血液学的検査で得た血液を用いて、以下の項目について検査した。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)、アルカリホスファターゼ(ALP)、血糖、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、総コレステロール、乳酸脱水素酵素、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、総ビリルビン、直接ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム

有意差の認められた項目を表4に示す。

3000ppm 群の雄では ALP、ASAT 及び ALAT の増加が認められ、肝臓における肝細胞肥大に関連した変化と考えられた。ALP の増加は 100ppm 以上の雄及び 300ppm 以上の雌でも認められ、ASAT 及び ALAT の増加は 1000ppm の雄でも認められたが、いずれも一時的な増加であり、生物学的な変動範囲内と考えられたため、投与の毒性影響とは考えられなかった。

3000ppm 群雌雄でアルブミンの増加、グロブリンの減少並びに A/G 比の増加が認められた。また、総コレステロールの減少が 3000ppm 群雌雄で認められたが、雄については投与2年目には有意な変化が認められていないことから毒性影響とは考えず、雌で試験期間中一貫して認められた総コレステロールの減少を毒性影響と考えた。

総ビリルビン及び尿素窒素の増加が 3000ppm 群の雌雄で、ナトリウムの増加が 3000ppm の雌雄及び 1000ppm の雌で、カリウムの増加が 1000ppm 以上の雌でそれぞれ認められたが、いずれも対照群に比し軽微な増加であったことから、毒性影響とは考えられなかった。

また、GGT 及び直接ビリルビンの減少が雌雄共に 3000ppm 群及びそれ以下の投与群で、ASAT 及び ALAT の減少が 3000ppm 群雌で認められたが、これらの項目の減少の毒性学的な意義は低いと考えられた。

その他の変化については、用量との関連がないこと、又は各検査時期において一定の傾向が認められないことから、投与による毒性影響とは考えられなかった。

表4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
ALP	13週			↑111	↑133				
	26週	↑107	↑112		↑140		↑120	↑118	↑131
	52週			↑112	↑189				
	78週				↑184	↓73			
	104週			↑127	↑187				
ASAT	13週								↓79
	26週			↑114					↓78
	78週				↑198				
	104週				↑155				
ALAT	13週				↓75				↓67
	26週								↓61
	52週						↓83	↓76	
	78週				↑285				
	104週			↑136	↑223				
GGT	13週			↓95	↓86	↓88	↓83	↓88	↓71
	26週	↓86		↓82	↓68				↓81
	52週		↓86		↓78				
	78週					↓84		↓84	↓70
	104週								↓60

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001 (Student t test)

表4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目、続き)

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
総ビリルビン	13週			↑120	↑133				↑133
	26週								↑121
	52週		↓89			↓83	↓87		
	78週				↑120				
	104週				↑132				
直接ビリルビン	26週	↓82		↓73	↓55				
	52週		↓83	↓83	↓67	↓69	↓75	↓81	↓69
	78週		↓82	↓82	↓73				
	104週								↓77
総タンパク	13週				↓97				↓98
	26週				↓96				
	78週				↑103				
アルブミン	13週			↑103	↑110	↑102	↑102		↑106
	26週				↑110				↑108
	52週			↑103	↑115				
	78週				↑116				↑110
	104週				↑116				↑108
グロブリン	13週			↓96	↓83			↓95	↓88
	26週			↓96	↓81				↓90
	52週				↓80				↓93
	78週				↓91				↓94
A/G比	13週			↑107	↑133		↑106	↑109	↑122
	26週				↑136	↑105			↑119
	52週			↑105	↑143				↑110
	78週				↑129			↑106	↑117
	104週				↑123				↑114
血糖	78週					↓88	↓93	↓91	↓91
	104週			↑115					
尿素窒素	13週								↓95
	26週								↑110
	52週				↑105				
	78週				↑110				
総コレステロール	13週			↓91	↓61	↑110			↓78
	26週				↓61				↓71
	52週		↓89		↓54				↓72
	78週								↓70
	104週								↓60
カルシウム	13週				↓98		↓98		↓97
	26週			↓98	↓97				
	52週		↓98	↓98					
ナトリウム	26週								↑101
	52週				↑102		↓99		
カリウム	78週				↑101			↑101	↑101
	104週							↑108	↑107

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student t test)

8. 尿検査

血液学的検査と同じ動物を対象として、投与 26、52、78 及び 104 週後に腰背部圧迫法により尿を採取し、以下の項目について検査した。追加試験については、投与 84 日後に全動物を対象に同様に検査した。

比重(計測)、pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン(以上、試験紙による半定量分析)

比重の検査結果を表 5 に、pH 及びケトン体の検査結果(有意差の認められた投与 13 週後のみ)を表 6 に、尿中タンパクの検査結果を表 7 に、それぞれ示す。

比重及びタンパクの低下が、雄は 300ppm 以上で、雌は 1000ppm 以上で認められ、1000ppm 以上で認められた飲水量の増加及び腎臓の病理組織学的変化に関連したものと考えられた。

比重の低下は 100ppm 群の雄でも認められたが、投与 78 週後のみの変化であり、投与 104 週後には消失していることから、投与による毒性影響とは考えられなかった。

また、3000ppm 群の雌でケトン体について陰性を示す動物数が有意に増加したが、ケトン体陰性の毒性学的意義は低いと考えられた。300ppm 群の雄で認められた尿 pH のアルカリ化は、用量との関連が認められないことから偶発的変動と考えられた。

(申請者注)

300ppm 群の雄で認められた尿の比重及びタンパクの低下は軽度であり、また経時的な増悪化は見られず進行性ではなかった。更に同群では腎臓に病理組織学的変化は認められておらず、他の検査項目においても関連する変化は認められなかった。従って、300ppm 群の雄で認められた尿の比重及びタンパクの低下は毒性影響とは考えられなかった。

表 5 比重

性	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
比重	13 週			↓99				
	26 週			↓98				↓97
	52 週			↓97				↓98
	78 週	↓99	↓99	↓99	↓97			↓98
	104 週		↓99	↓99	↓99			↓99

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す

↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01、↓↓↓ : p<0.001 (Mann-Whitney U 検定)

表 6 pH 及びケトン体(投与 13 週後)

性	雄					雌					
	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000	
pH	検査動物数	10	10	10*	10	10	10	9	10	10	10
	5	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	6	7	4	1	2	4	3	3	2	3	5
	7	3	5	9	7	6	6	6	8	5	5
	8	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
ケトン体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10*
	-	4	4	6	8	9	0	0	0	0	6
	+	6	6	4	2	1	10	9	10	10	4
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

有意差の認められた群については検査動物数の欄に以下の記号を付した。

* : p<0.05 (Mann-Whitney U 検定)

表7 尿中タンパク

性	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
13 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	1	0	0	1	10	7	7	6	9
	++	1	0	0	0	2	0	2	3	4	1
	+++	5	7	8	8	7	0	0	0	0	0
	++++	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0
26 週	検査動物数	8	8	8	8	8**	8	8	8	8	8***
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	+	0	0	0	0	2	6	6	3	5	0
	++	0	0	1	3	4	0	0	0	1	0
	+++	8	8	7	5	2	2	1	5	2	0
	++++	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
52 週	検査動物数	8	8	8**	8	8***	8	8	8	8	8**
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	1	0	0	3	0	2	0	1	6
	++	0	0	0	0	4	3	1	1	4	0
	+++	3	1	8	4	1	2	5	6	1	2
	++++	5	6	0	4	0	3	0	1	2	0
78 週	検査動物数	8	8	8	8	8***	8	8	8	8*	8**
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	+	0	0	0	0	1	0	0	1	2	3
	++	1	0	0	2	7	2	1	1	4	2
	+++	1	3	0	0	0	1	2	0	2	0
	++++	6	5	8	6	0	5	5	6	0	0
104 週	検査動物数	37	40	41**	41***	39***	37	42	37	41*	30***
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
	+	0	0	0	0	2	1	1	1	1	8
	++	0	0	0	0	13	5	3	7	12	8
	+++	0	1	9	13	16	7	12	8	10	1
	++++	37	39	32	28	8	24	26	21	17	0

有意差の認められた群については検査動物数の欄に以下の記号を付した。

* : p<0.05、 ** : p<0.01、 *** : p<0.001 (Mann-Whitney U 検定)

9. 臓器重量

投与 26、52 及び 78 週後の中間屠殺動物、並びに試験終了時の全生存動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。更に、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓については、対脳重比も算出した。追加試験については、試験終了時に全動物を対象に同様に検査したが、対脳重比は算出しなかった。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、骨格筋(下腿三頭筋)

有意差の認められた項目を表 8 に示す。

腎臓重量の有意な増加が 100ppm 以上の雄及び 300ppm 以上の雌で認められ、このうち、100ppm 以上の雄で実重量及び対体重比が同時に増加した。しかし、100ppm 及び 300ppm の雄で実重量及び対体重比が同時に増加したのは投与 26 週後までであり、その後は対体重比の有意な増加は消失している。雄の腎臓において肉眼的又は病理組織学的に変化が認められたのは 1000ppm 以上であり、病理組織学的変化は投与の後期に有意な変化として認められている。従って、100 及び 300ppm 群雄で投与初期(26 週後まで)のみに認められた腎臓重量増加の毒性学的意義は低いと考えられ、1000ppm 以上の雄における腎臓重量の増加を毒性影響と考えた。

肝臓では、3000ppm 群の雄で投与 13 週後に実重量及び対体重比がともに有意に増加した。26 週後以降は実重量の増加は消失したが、投与 13 週後では肉眼的病理検査で肝臓の暗調化の増加傾向が見られていることから、同群雄の肝臓重量増加は毒性影響と判断した。同群雌については、対体重比が有意に増加したが、実重量の増加を伴わなかったことから、投与による毒性影響とは考えなかった。

また、3000ppm 群の雌雄では、腎臓及び肝臓以外の臓器で実重量及び対脳重比の減少、並びに対体重比の増加が認められたが、いずれも同群における最終体重の低値によるものと考えられ、病理組織学的変化も伴っていないことから、毒性影響とは考えられなかった。

その他の群で認められた変化は、用量との関連がないことから生物学的変動であると考えられた。

表 8 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性	検査 時期	雄				雌			
		100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
最終体重	13週				↓91				↓90
	26週				↓91				↓90
	52週				↓88				↓87
	78週				↓92				↓84
	104週				(96)				↓84
脳	実重量	104週					↓98		
	対体重比	13週				↑109		↑103	↑111
		26週				↑116			↑113
		52週				↑114			↑113
		78週				↑107			↑123
		104週							↑119
下垂体	実重量	13週			↓93				
		78週				↓83	↓86		
	対体重比	13週				↑107			
		104週	↓91				↓86	↑116	
甲状腺	対体重比	13週	↓87					↑121	
		52週						↑118	
心臓	実重量	13週	↑104			↓93			↓87
		26週				↓91			↓88
		52週				↓92			↓90
		78週				↓93			↓92
		104週				↓91			↓92
	対体重比	26週						↓93	
		78週							↑112
		104週				↓96			↑107
	対脳重比	26週				↓86		↓94	↓89
		52週				↓93			↓92
78週					↓93	↓95	↓93	↓91	
104週					↓91			↓91	
胸腺	実重量	13週		↑107				↓86	
肝臓	実重量	13週						↑119	
	対体重比	13週				↑131			↑117
		26週			↑107	↑119			↑117
		52週				↑120			↑124
		78週	↓94						↑128
		104週							↑120
対脳重比	104週				↓94				

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す
 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student t test)
 ()内は、有意差は認められないが参考として示す

表 8 臓器重量 (有意差の認められた項目、続き)

性	投与量 (ppm)	検査 時期	雄				雌			
			100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
腎臓	実重量	13週	↑109	↑116	↑118					
		26週	↑109	↑109	↑120					
		52週			↑110					
		78週		↑106	↑108	↑108				
		104週	↑104	↑104	↑109	↑111		↑104	↑106	
	対体重比	13週	↑108	↑117	↑119	↑114			↑109	↑109
		26週	↑110	↑111	↑122	↑117				
		52週			↑112	↑120				↑110
		78週			↑108	↑116				↑116
		104週			↑110	↑115			↑105	↑118
	対脳重比	26週		↑113	↑119					
		78週		↑107						
104週			↑105	↑109	↑110		↑106	↑106		
脾臓	実重量	13週				↓93			↓92	↓93
		26週				↓91				↓91
		52週				↓91				
		104週				↓83				
	対体重比	13週							↓95	
		52週								↑122
		78週		↓89						
	対脳重比	26週				↓85				↓88
		52週				↓91				
		104週				↓82				
副腎	対体重比	26週				↑122				
		52週				↑111		↑109	↑114	
		104週							↑125	
精巣/ 卵巢	実重量	13週		↓96						
		26週						↓89		
		78週		↓76				↓83		
		104週					↑112			
	対体重比	13週	↓95	↓97						
		26週				↑108				
		52週				↑107				
		78週		↓74				↓79	↑121	
104週					↑110					
骨格筋	実重量	13週				↓93			↓92	
		26週				↓89		↓94	↓92	
		104週				↑106			↓95	
	対体重比	26週						↓92		
		52週							↑111	
		78週							↑119	
		104週				↑110			↑113	

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student t test)

10. 肉眼的病理検査

途中死亡及び計画屠殺した全動物について剖検した。追加試験についても同様に検査した。

主要な肉眼的病理所見を表9及び表10に示す。

3000ppm 群の雄で肝臓の暗調化及び黒色化の発生頻度の増加が見られた。また、1000ppm 以上の雌雄で腎臓の暗調化及び黒色化の発生頻度が増加した。

3000ppm 群の雌で皮膚の脱毛・被毛粗鬆化の発生頻度が有意に増加した。この病変は自然発生的にも発生するものであり、組織学的には毛のう拡張と診断されるものであった。この発生頻度の増加は投与78週以降に認められたことから、投与期間の遷延に伴って発現した変化と考えられ、また病理組織学的検査で皮膚の毛のう拡張の有意な増加はいずれの群でも認められなかったことから、脱毛・被毛粗鬆化の発生頻度増加は投与による毒性影響とは考えられなかった。

その他に投与に関連した変化は認められなかった。

表9 主要な肉眼的病理所見(本試験)

臓器	性	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝臓	暗調化・黒色化	0	0	0	1	6*	1	0	1	0	4
腎臓	暗調化・黒色化	1	2	2	8*	31***	2	2	5	20***	33***
皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	2	2	4	4	1	9	9	8	8	22**

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Fisher 検定)

表10 主要な肉眼的病理所見(追加試験：投与13週後の結果)

臓器	性	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗調化	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0

統計学的有意差なし (Fisher 検定)

11. 病理組織学的検査

途中死亡及び計画屠殺した全動物について、下記組織について病理組織学的検査を行った。追加試験については実施しなかった。

脳、甲状腺、上皮小体、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣、精巣、子宮(体部、頸管部)、精巣上体、前立腺、精嚢、眼球及び付属腺、鼻咽頭、喉頭、舌、口腔粘膜、唾液腺、食道、気管、肺、大動脈、下垂体、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節(頸部・腸間膜)、皮膚(腰背部)、骨格筋(下腿三頭筋)、乳腺、頭、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨、膝関節、脊椎)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経及び肉眼的異常部位

非腫瘍性病変

主要な非腫瘍性病変を表 11 に示す。

肝臓では、3000ppm 群の雌雄でびまん性肝細胞肥大、及び同群の雄で肝細胞褐色色素(リポフスチン)沈着の発生頻度が有意に増加し、腎臓では 1000ppm 以上の雌雄で近位尿細管上皮褐色色素(リポフスチン)沈着、及び 3000ppm 群の雄で石灰沈着の発生頻度が有意に増加し、これらの病変は投与に起因した変化であると考えられた。

また、3000ppm 群の雌で、網膜萎縮の発生頻度が有意に増加したが、その発生頻度(13/75=17.3%)は、試験施設における同系ラットを用いた慢性毒性試験での対照群における発生頻度の範囲内(8.8~17.5%)*であった。また同群の網膜萎縮を示した 13 例のうち 9 例は片側性であり、他側の眼球網膜には異常を示さなかった。従って、同群での網膜萎縮の発生頻度の有意な増加は、対照群における同病変の頻度が低かった(1/75=1.3%)ことによるものであり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

1000ppm 以上の雄で、前立腺の化膿性炎ないし前立腺炎の発生頻度が有意に増加したが、この炎症性病変は自然発生的にも発現するものであり、認められた病変像に対照群と 1000ppm 以上の群で明確な差異は認められなかったことから、本病変の頻度増加は偶発的な変動であると考えられた。

* データ取得期間及び n 数は報告書に記載なし

腫瘍性病変

認められた腫瘍性病変を表 12 に示す。

認められた腫瘍はいずれも用量との関連はなく自然発生的なものであり、投与に関連した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 2 年間飼料混入投与による影響として、300ppm 以上の雄及び 1000ppm 以上の雌で尿の比重及び尿中タンパクの低下、1000ppm 以上の雌雄で飲水量増加(雄は 3000ppm のみ)、腎臓重量の増加(雄のみ)、近位尿細管上皮褐色色素沈着、3000ppm 群の雌雄において、低体重、摂餌量低下、飼料利用効率の低下(雌のみ)、赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の低下、アルカリホスファターゼ、ASAT 及び ALAT の増加(雄のみ)、アルブミン及び A/G 比の増加とグロブリンの低下、肝臓重量増加(雄のみ)、びまん性肝細胞肥大、肝細胞褐色色素沈着(雄のみ)、腎臓石灰沈着(雄のみ)が認められた。従って、本試験における無毒性量は雄 100ppm (3.64mg/kg/day)、雌 300ppm (13.1mg/kg/day)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

(申請者考察)

300ppm 群の雄で認められた尿の比重及び尿中タンパクの低下は毒性影響と考えられないため、本試験における無毒性量は雌雄ともに 300ppm(雄 11.0mg/kg/day、雌 13.1mg/kg/day)であると考えられる。

表 11 主要な非腫瘍性病変

臓器	性		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
26週屠殺	肝臓	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	8***	0	0	0	0	8***
	腎臓	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		石灰沈着	0	0	0	0	0	6	8	8	8	8
	眼	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
52週屠殺	肝臓	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	8***	0	0	0	0	8***
	腎臓	肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	6**	0	0	0	0	0
		検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		石灰沈着	0	0	0	0	0	8	8	8	7	6
		近位尿細管上皮褐色色素沈着	0	0	0	5*	8***	0	0	0	3	8***
78週屠殺	肝臓	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	7***	0	0	0	0	3
	腎臓	肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	0
		検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		石灰沈着	0	0	0	0	1	7	6	7	6	5
		近位尿細管上皮褐色色素沈着	0	0	0	7***	8***	0	0	0	4*	8***
途中死亡	肝臓	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	11***	0	0	0	0	18***
		肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	9***	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		石灰沈着	0	1	0	1	2	13	11	16	14	13
		近位尿細管上皮褐色色素沈着	2	2	1	7*	16***	7	1	0**	3	22**
	眼	検査動物数	15	15	13	12	14	14	13	15	12	24
		網膜萎縮	2	0	0	0	2	0	2	1	0	4
	皮膚	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		毛のう拡張	0	0	0	0	1	4	1	1	0	7
	前立腺	検査動物数	19	16	14	15	17	-	-	-	-	-
		化膿性炎・前立腺炎	3	0	1	3	2	-	-	-	-	-
最終屠殺	肝臓	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	28	0	0	0	0	26***
		肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	7**	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		石灰沈着	0	0	0	0	5*	34	40	34	40	27
		近位尿細管上皮褐色色素沈着	1	0	1	34***	39***	1	0	5	29***	30***
	眼	検査動物数	37	40	41	41	39	37	39	34	41	30
		網膜萎縮	2	3	4	3	2	1	3	3	5	9**
	皮膚	検査動物数	37	40	41	41	39	37	41	37	41	30
		毛のう拡張	0	0	1	1	1	5	4	1	5	5
	前立腺	検査動物数	37	40	41	41	39	-	-	-	-	-
		化膿性炎・前立腺炎	6	8	9	15*	16*	-	-	-	-	-
全動物	肝臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	62***	0	0	0	0	63***
		肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	26***	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		石灰沈着	0	1	0	1	8**	68	73	73	75	59
		近位尿細管上皮褐色色素沈着	3	2	2	53***	71***	8	1*	5	39***	68***
	眼	検査動物数	76	79	77	76	76	75	74	72	77	75
		網膜萎縮	4	3	4	3	4	1	5	4	6	13***
	皮膚	検査動物数	80	80	80	80	80	80	79	80	80	80
		毛のう拡張	0	0	1	1	2	9	5	2*	5	12
	前立腺	検査動物数	80	80	79	80	80	-	-	-	-	-
		化膿性炎・前立腺炎	9	8	10	18*	18*	-	-	-	-	-

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (Fisher 検定、途中死亡のみ申請者による検定)

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

表 12 腫瘍性病変

	臓器	性					雌					
		投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
52 週 屠 殺	肺	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	8	8	8	8	8
		内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	1	1	0	0
	下垂体	検査動物数	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2
甲状腺	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	明細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
78 週 屠 殺	精巣	検査動物数	8	8	8	8	8	—	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	8	8	5	7	5	—	—	—	—	—
	包皮腺	検査動物数	8	8	8	8	8	—	—	—	—	—
		腺腫 (B)	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	8	8	8	8	8
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	8	8	8	8	8
		内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	0	2	0	1
	子宮頸管	検査動物数	—	—	—	—	—	8	8	8	8	8
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		前葉腺腫 (B)	0	0	1	0	0	4	2	2	0*	2
	甲状腺	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		明細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
	副腎	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		褐色細胞腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	血液・リンパ・網内系	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
途 中 死 亡	心臓	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		横紋筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	顎下腺	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	口蓋	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	口唇	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	舌	検査動物数	19	16	15	15	16	19	14	19	15	26
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		肝細胞結節性増殖巣 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		胆管腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	19	16	14	15	17	18	13	19	15	26
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
精巣	検査動物数		19	16	15	15	17	—	—	—	—	—
	間細胞腫 (B)		17	10	14	10	13	—	—	—	—	—
包皮腺	検査動物数		19	16	15	15	17	—	—	—	—	—
	腺腫 (B)		1	0	0	0	1	—	—	—	—	—
卵巢	検査動物数		—	—	—	—	—	19	14	19	15	26
	悪性莢膜細胞腫 (M)		—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数		—	—	—	—	—	18	13	19	15	26
	内膜ポリープ (B)		—	—	—	—	—	1	0	3	3	5
	腺癌 (M)		—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
子宮頸管	検査動物数		—	—	—	—	—	19	14	19	15	26
	平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	—	1	0	1	0	0
陰核腺	検査動物数		—	—	—	—	—	19	14	19	15	26
	角化棘細胞腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
下垂体	検査動物数		19	16	15	14	16	19	14	19	15	26
	前葉腺腫 (B)		4	2	3	3	1	5	5	9	3	8
	前葉腺癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
甲状腺	検査動物数		19	16	15	15	16	19	14	19	15	26
	明細胞腺腫 (B)		2	3	2	3	2	0	0	2	0	0
	明細胞癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞状腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	濾胞状腺癌 (M)		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数		19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
	褐色細胞腫 (B)		5	1	1	3	2	1	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	検査動物数		19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
	島細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
大脳	検査動物数		19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
	神経膠腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性髄膜腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脊髄	検査動物数		19	16	14	15	17	19	14	19	15	25
	髄膜腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数		19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
	表皮嚢胞性乳頭腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮下	検査動物数		19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
	骨腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)		3	0	4	5	3	0	1	0	1	0
	線維肉腫 (M)		0	1	1	0	1	1	0	1	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数		17	16	12	14	16	17	10	17	11	19
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	2	1	4	0	0
	線維腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	3	1	2
	腺癌 (M)		0	0	0	0	0	3	0	0	0	0

途中死亡

*: p<0.05, **: p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
途中死亡	耳道	検査動物数	19	16	15	15	16	19	14	19	15	26
		乳頭腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	胸腔内	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		悪性中皮腫 (M)	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0
		明細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血液・リンパ・網内系	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		白血病 (M)	7	1*	4	2	5	7	2	2	1*	11
	原発不明	検査動物数	19	16	15	15	17	19	14	19	15	26
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	胸腺	検査動物数	35	36	39	36	36	37	42	37	41	30
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭状腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		腺腫 (B)	4	3	5	3	3	3	4	2	2	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管腺	検査動物数	36	38	41	40	39	36	40	36	38	28
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳下腺	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	口蓋	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		乳頭腫 (B)	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	口唇	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	回腸	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		平滑筋腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		肝細胞結節性増殖巣 (B)	1	2	1	1	5	0	0	0	0	0
	肛門	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	検査動物数	37	40	41	40	39	37	41	37	41	30	
	移行上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	
精巣	検査動物数	37	40	41	41	39	—	—	—	—	—	
	間細胞腫 (B)	37	40	41	40	38	—	—	—	—	—	
前立腺	検査動物数	37	40	41	41	39	—	—	—	—	—	
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
凝固腺	検査動物数		37	40	41	41	39	—	—	—	—	—
	腺癌	(M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
包皮腺	検査動物数		37	40	41	41	39	—	—	—	—	—
	腺腫	(B)	4	2	6	5	1	—	—	—	—	—
	線維腫	(B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
卵巢	検査動物数		—	—	—	—	—	37	42	37	41	30
	顆粒膜細胞腫	(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
	莢膜細胞腫	(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
	黄体腫	(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	悪性莢膜顆粒膜細胞腫	(M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数		—	—	—	—	—	37	42	37	41	30
	内膜ポリープ	(B)	—	—	—	—	—	6	6	5	8	5
	腺癌	(M)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	0
	平滑筋腫	(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
子宮頸管	検査動物数		—	—	—	—	—	37	42	37	41	30
	ポリープ	(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
陰核腺	検査動物数		—	—	—	—	—	37	42	37	41	30
	腺腫	(B)	—	—	—	—	—	3	2	3	3	0
下垂体	検査動物数		37	40	41	41	38	36	41	36	41	30
	前葉腺腫	(B)	7	10	15	5	3	18	22	15	25	18
上皮小体	検査動物数		37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
	腺腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数		37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
	明細胞腺腫	(B)	8	13	9	8	9	5	5	9	8	2
	乳頭状腺腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	明細胞腺癌	(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞状腺癌	(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数		37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
	褐色細胞腫	(B)	12	11	10	11	4*	1	5	4	1	0
	皮質腺腫	(B)	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1
	神経節神経腫	(B)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
脾臓	検査動物数		37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
	島細胞腺腫	(B)	0	1	1	2	0	1	1	1	1	0
	島細胞腺癌	(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
大脳	検査動物数		37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
	神経膠腫	(B)	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
	髄膜腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
小脳	検査動物数		37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
	顆粒性細胞腫	(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数		37	40	41	41	39	37	41	37	41	30
	乳頭腫	(B)	1	0	1	2	0	0	1	1	0	0
	表皮嚢胞性乳頭腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	角化棘細胞腫	(B)	1	0	2	0	0	1	0	1	0	0
	皮脂腺腺腫	(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性	雄					雌					
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000	
最終屠殺	皮下	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	2	5*	3	4	1	0	2	0	0
		血管内皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	36	39	41	40	37	37	40	36	41	30
		腺腫 (B)	0	0	1	2	0	2	3	4	4	4
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	3	0	3	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	ジンバル腺	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎動脈	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		旁神経節腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
陰囊	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30	
	中皮腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1	2	—	—	—	—	—	
後腹膜腔	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30	
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
血液・リンパ・網内系	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30	
	白血病 (M)	2	1	4	8	4	4	3	5	2	1	
原発不明	検査動物数	37	40	41	41	39	37	42	37	41	30	
	明細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
全動物	胸腺	検査動物数	78	74	77	74	73	77	77	79	79	79
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭状腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		横紋筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		腺腫 (B)	4	3	7	4	3	3	4	3	2	1
		腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管腺	検査動物数	77	77	77	78	77	79	78	79	77	78
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳下腺	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	顎下腺	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
口蓋	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	乳頭腫 (B)		0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
舌	検査動物数		80	80	80	80	79	80	80	80	80	80
	乳頭腫 (B)		0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
腺胃	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
回腸	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	平滑筋腫 (B)		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腺癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝細胞結節性増殖巣 (B)		2	2	1	2	6	0	0	0	0	0
	胆管腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肛門	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	平滑筋腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	検査動物数		80	80	79	79	80	79	78	80	80	80
	移行上皮癌 (M)		0	0	1	0	0	2	0	1	0	0
精巣	検査動物数		80	80	80	80	80	—	—	—	—	—
	間細胞腫 (B)		62	58	60	57	56	—	—	—	—	—
前立腺	検査動物数		80	80	79	80	80	—	—	—	—	—
	腺腫 (B)		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
凝固腺	検査動物数		80	79	79	80	80	—	—	—	—	—
	腺癌 (M)		0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
包皮腺	検査動物数		80	80	80	80	80	—	—	—	—	—
	腺腫 (B)		6	2	6	6	2	—	—	—	—	—
	線維腫 (B)		0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
卵巢	検査動物数		—	—	—	—	—	80	80	80	80	80
	顆粒膜細胞腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
	茨膜細胞腫 (B)		—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
	黄体腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	悪性茨膜細胞腫 (M)		—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	悪性茨膜顆粒膜細胞腫 (M)		—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数		—	—	—	—	—	79	79	80	80	80
	内膜ポリープ (B)		—	—	—	—	—	9	7	11	11	11
	腺癌 (M)		—	—	—	—	—	0	2	0	0	1
	平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
子宮頸管	検査動物数		—	—	—	—	—	80	80	80	80	80
	ポリープ (B)		—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
	平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	—	1	0	1	0	0

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
陰核腺	検査動物数		—	—	—	—	—	80	80	80	80	80
	腺腫 (B)		—	—	—	—	—	3	2	3	3	0
	角化棘細胞腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
下垂体	検査動物数		79	80	80	79	77	79	79	79	80	80
	前葉腺腫 (B)		11	12	19	8	4	27	32	26	28	30
	前葉腺癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
上皮小体	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数		80	80	80	80	79	79	80	80	80	80
	明細胞腺腫 (B)		10	16	11	11	12	6	5	12	8	3
	乳頭状腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	明細胞腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	明細胞腺腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞状腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	褐色細胞腫 (B)		18	13	11	14	6**	2	5	5	1	0
	皮質腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	1	0	1	1
	神経節神経腫 (B)		1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	島細胞腺腫 (B)		0	1	1	2	0	1	1	2	1	0
	島細胞腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
大脳	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	神経膠腫 (B)		0	1	1	1	0	1	1	0	0	0
	髄膜腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性髄膜腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
小脳	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	顆粒性細胞腫 (B)		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
脊髄	検査動物数		80	80	79	80	80	80	80	80	80	79
	髄膜腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数		80	80	80	80	80	80	79	80	80	80
	乳頭腫 (B)		1	0	1	2	0	0	1	1	0	0
	表皮嚢胞性乳頭腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	角化棘細胞腫 (B)		1	0	2	0	0	1	0	1	0	0
	線維腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腺腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮脂腺腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮下	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	脂肪腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)		4	2	9	8	7	1	1	2	1	0
	血管内皮腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)		0	1	1	0	1	1	0	1	1	1
	骨肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表 12 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
乳腺	検査動物数	75	77	75	77	77	78	74	77	76	73
	腺腫 (B)	0	0	1	2	0	4	4	8	4	4
	線維腺腫 (B)	1	0	1	0	0	3	0	6	2	2
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0
耳道	検査動物数	80	80	80	80	79	80	80	80	80	80
	乳頭腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
ジンバル腺	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎動脈	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	旁神経節腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腔内	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	2	4	1	0	1	0	0	0	0	0
	明細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫(原発不明) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
陰囊	検査動物数	80	80	80	80	80	—	—	—	—	—
	中皮腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1	2	—	—	—	—	—
後腹膜腔	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血液・リンパ・網内系	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	白血病 (M)	9	2*	8	10	10	11	5	7	3*	13
原発不明	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	明細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	128	119	137	124	100	62	69	81	70	57
	悪性	19	10	21	19	21	22	9	12	4	19
腫瘍総数		147	129	158	143	121	84	78	93	74	76
担腫瘍動物数	良性	63	61	62	63	60	41	43	49	39	40
	悪性	16	10	19	19	21	19	8	12	4	18
担腫瘍動物総数		63	64	62	63	61	52	48	50	40	45

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者による)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍