

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 4-3)

試験機関： (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度： %

試験動物： ICR 系SPFマウス (Crj:CD-1) 1群雌雄各12匹、開始時6ないし7週  
齢 (平均体重、雄 31.0g、雌 24.1g)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して、0、10、100、1,000、5,000ppmの濃度で  
混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週  
間に1回調製した。

従って、本試験の最高投与量を  
5,000ppm、最低投与量を10ppmとした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、少なくとも毎週  
1回、詳細な臨床観察を実施した。

5,000ppm群の雄にみられた体型の小型化は体重の増加抑制に対応す  
る変化であると思われた。5,000ppm群の雌雄に観察された腹部膨満の  
軽度な発生頻度の増加 (統計学的には有意差なし) は剖検所見でみと  
められた肝の著しい腫大によるものであると考えられた。100ppm群の  
雌の触毛脱毛の発生頻度の増加は偶発性変化であった。

死亡率では、5,000ppm群の雄1例が投与第7週時に切迫殺された。  
この動物は病理組織学的検査において肝と腎に病変が観察されたこと  
から検体投与に起因する死亡であると思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重変化；投与期間中週1回、全動物の体重を測定し、最終解剖時にも測定した。

5,000ppm群の雌雄に著しい食餌効率の減少を伴う体重の増加抑制が認められた以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量をケージごとに週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量には検体投与群との間に統計学的な有意差は認められなかったが、著しい食餌効率の減少が5,000ppm群の雌雄に観察され、対照群に比べて雄では51%、雌では27%減少した。さらに、1,000ppm群の雄においても食餌効率の軽度な減少（14%減）が認められた。これらの変化は検体投与による中毒性変化であると考えられた。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、10、100、1,000、5,000ppm投与群で雄が各々1.157、11.83、116、611mg/kg、また雌が1.48、14.2、153、813 mg/kgであった。

血液学的検査；13週間投与終了後に、各群の生存動物全例を対象として、後大静脈から採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数及び白血球数を測定し、ディファレンシャルカウントも求めた。

5,000ppm群の雌雄に血色素量及び平均赤血球血色素量が有意に減少し、さらに雌ではヘマトクリット値が有意に減少した。これらの貧血性変化は検体投与に関連した変化であると考えられた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、総蛋白、血糖、尿素窒素、総コレステロール、Caを測定した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与群	10 ppm		100 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雄
アルカリフォ スファターゼ					↑439	◇206	◇ 6789	◇ 2466
GOT					↑283	↑164	◇245	◇1658
GPT					↑333	↑267	◇520	◇778
総タンパク							◇131	◇132
血 糖						◇86	◇65	◇77
尿 素 窒 素					↑121	↑129	↑130	◇132
総コレステロール								◇132
C a							◇112	◇114

多重比較検定法 (Bartlett分散分析、DunnettまたはScheffeの検定法)

↑ ↓ : p<0.05   ◇ ◇ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

血液生化学的検査では、5,000及び1,000ppm群の雌雄に肝及び腎に対する障害を示すアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素及び総コレステロールの増加が観察された。また、総蛋白、カルシウム及び血糖値の統計学的に有意な変動は検体投与との関連性を示唆していたが、これらの変化に対する毒性学的な意義を明確にはできなかった。

尿 検 査 ; 投与後13週時に各群雌雄の生存動物全例の新鮮尿について、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲンを測定した。

5,000ppm群では、尿比重の減少が雌雄に、尿蛋白の減少が雄に認められた。他の諸検査において腎に中毒性変化(雌雄のBUN増加、雌の腎重量増加、雌雄の腎近位尿細管上皮細胞好酸性化)が認められたことから、この変動は検体投与に関連した変化と考えられた。その他の投与群には、検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

臓器重量 ; 13週間投与終了後の計画殺動物全例を対象として、解剖ののち脳、肝、腎、副腎、精巣、卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

次頁の表に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性別	雄				雌			
検査時期	13週間投与終了後				13週間投与終了後			
投与群 (ppm)	10	100	1000	5000	10	100	1000	5000
体重				♢ 83				
脳重量 対体重比				♢121				↓ 95
肝重量 対体重比			♢194 ♢203	♢327 ♢393			♢198 ↑ 205	♢340 ♢382
腎重量 対体重比							↑ 111	↑ 113 ♢126
副腎重量 対体重比				♢141 ♢173				
精巣重量				♢ 81				
卵巣重量 対体重比								♢ 56 ♢ 63

多重比較検定法 (Bartlett分散分析、DunnettまたはSchefféの検定法)

↑ ↓ : p<0.05   ♢ ♢ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

5,000ppm及び1,000ppm群の雌雄における肝重量の増加は肉眼的病理検査結果から投与に起因する変化と考えられた。5,000ppm群の雄における副腎の重量増加は組織学的検査における副腎皮質の腫大に対応する変化であった。同群雌の卵巣重量の減少は組織学的検査には卵巣の萎縮として観察された。さらに、5,000ppm群では脳及び精巣の重量に統計学的には有意な変動がみとめられたが、これらの変化は体重の増加抑制あるいは持続性の低体重に起因する二次的変化であると判断された。また、5,000ppm及び1,000ppm群の雌の腎重量が増加したが、これは病理組織学的検査において腎に近位尿細管上皮細胞の好酸性化が観察され、さらに血液生化学的検査ではBUN及び総コレステロールの増加が認められたことから、検体投与による変化であると判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び切迫殺動物を対象として、エーテルの軽麻酔下で後大静脈及び横隔膜を切断して放血殺し、剖検に供した。

5,000ppm群の雌雄の体型の小型化と削瘦は試験期間を通じて認められた体重の増加抑制あるいは低体重に対応する変化であった。さらに、肝の暗調化及び腫大が5,000ppm及び1,000ppm群の雌雄に観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

これらの変化は肝重量の増加及び組織学的変化に対応することから、検体の投与に起因する中毒性変化であると考えられた。さらに 100ppm 群の雌においても肝の暗調化が観察された。肝の暗調化は高用量群において発生頻度が増加し、かつ検体投与に起因する変化であると考えられることから、100ppm 群の雌雄においても肝の暗調化が認められ検体投与による肝への影響があると考えられた。5,000ppm 群の雌の黄疸は肝障害を示す所見であった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経（座骨神経）、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、脾（2ヵ所）、頭部（鼻腔粘膜を含む）、骨・骨髄（胸骨、大腿骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心（2ヵ所）、大動脈、唾液腺、食道、胃（前胃、腺胃）、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮（角部、体部、頸管部）、眼球及び付属腺（両側）、骨格筋（下腿三頭筋）、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位（正常組織との境界部を含む）について、病理標本を作成し、検鏡した。

5,000ppm及び1,000ppm群の雄あるいは雌にびまん性肝細胞腫大、肝細胞空胞化、肝細胞索解離、単一細胞性肝細胞壊死、星細胞内褐色色素沈着増加、胆管増生が観察され、これらの変化は明らかに検体投与に起因する中毒性変化であると考えられた。さらに雌において巣状肝細胞壊死が1,000ppm群では有意に増加したが、5,000ppm群では対照群との間に差は認められなかった。しかし、単一細胞性及び巣状肝細胞壊死の発生頻度を合計した場合には、5,000ppm及び1,000ppmともに用量に相関した発生頻度の増加が認められた。びまん性肝細胞腫大は100ppm群においても、雌雄ともに統計学的には有意ではないが増加した。この変化が高用量群においてより高い頻度で発生していること、また対照群では通常みられない変化であることから、100ppm群の肝に対しても検体投与の影響が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5,000ppm群の雌雄の腎の近位尿細管上皮細胞の好酸性化は、本系統の同週齢のマウスには通常認められない変化であることから、検体投与に関連した変化であると考えられた。5,000ppm群の雌に副腎の皮髄境界部褐色色素沈着増加が観察され、シュモール染色によってリポフスチンであると判断した。リポフスチン沈着は一般に消耗性疾患、消瘦及び加齢あるいはビタミンE欠乏によって出現するとされていることから、検体投与によるマウスの一般状態の悪化に起因すると推察された。5,000ppm群の雄の肝の小肉芽腫の発生頻度の減少は偶発性変化であると思われた。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与によるマウス亜急性毒性試験における最大無作用量は10ppm（雄1.157mg/kg/口、雌1.48mg/kg/口）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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料 9-1)

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4-(2)-⑩-イ	急性経皮毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に較べ著しく強い経皮毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料 10-1)

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4- (2)-①-1	急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に較べ著しく強い吸入毒性が認められない。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## (9) 反復経口投与神経毒性

反復経口投与神経毒性試験の提出の除外申し出書

(資料 11-2)

ダウ・ケミカル日本㈱

### 1 ラットの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験からの考察

ラットの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

#### (1) 詳細な状態の観察項目

##### ① 外観

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### ② 体位

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### ③ 姿勢

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### ④ 自律神経系機能

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「自律神経機能」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤ 歩行の異常

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「歩行の異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

⑦ 神経系及び異常行動

レポートへの記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表1表2の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されていることから、致死量以下の用量で「神経系及び以上行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 病理組織学的検査項目

① 脳

致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(亜急性毒性試験レポート記載：P11、12及び15、抄録記載：P78)

② 末梢神経

致死量以下の用量で「末梢神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(亜急性毒性試験レポート記載：P11、12及び15、抄録記載：P78)

③ 骨格筋

致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(亜急性毒性試験レポート記載：P11、12及び15、抄録記載：P78)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④ 脊髄

致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。（亜急性毒性試験レポート記載：P11、12 及び 15、抄録記載：P78）

⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

（亜急性毒性試験レポート記載：P11、12 及び 15、抄録記載：P78）

(3) その他の検査項目

① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。（亜急性毒性試験レポート記載：P11 及び 15、抄録記載：P77）

② 眼科学的検査

致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

（亜急性毒性試験レポート記載：P8 及び 14、抄録記載：P76）

2 その他の試験（90日より長期の試験）からの考察

2年間反復経口投与毒性試験等において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 慢性毒性・発ガン性試験（ラット；1989年）

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(2) 発ガン性試験（マウス；1989年）

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(3) 繁殖毒性試験（ラット；1989年及び1990年）

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

3 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ジチオピルは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 12-2)

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4- (2)-⑬	有効成分はりん酸エステル系でなく、かつ、 コリンエステラーゼ阻害性を有さない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(11) 慢性毒性及び発がん性

① 犬を用いたカプセル投与による慢性毒性試験 (資料 5-1)

試験機関： (財) 残留農薬研究所  
[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度： %

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時5～6ヵ月齢（体重、雄 7.0～9.5kg、雌 7.1～8.5kg）

投与方法：検体を加温しながらコーンオイルに溶解し0、0.5、5、25mg/kg/日の用量を体重1kg当り定容でゼラチンカプセルに封入後、1日1回52週間にわたって経口投与した。検体の投与液は4週間に1回調製した。

従って、本試験の投与量を0、0.5、5、25mg/kg/日とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、少なくとも毎週1回、詳細な臨床観察を実施した。

25mg/kg/日群の雌に投与開始13週まで嘔吐の増加が見られたが、その後は試験終了まで特に異常はなかった。また、雄では認められず、体重変化と摂餌量も対照群と変わらないことから、この嘔吐の増加が検体投与による影響かどうか明らかではなかった。試験期間を通じて動物の死亡例はなかった。

体重変化；投与前、投与開始後14週までは週1回、その後は2週に1回全動物の体重を測定し、最終解剖時にも測定した。

検体の投与に関連すると考えられる体重の変化は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。検体の投与に関連と思われる摂餌量の変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液学的検査；投与前、投与開始後26および52週時に、各群の生存動物全例を対象として、橈側皮静脈から採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数を測定し、ディファレンシャルカウントも求めた。

25mg/kg/日投与群の雄に52週時、血小板数の増加が認められ、検体投与による影響と思われたが、毒性学的意義は不明である。その他の投与群および検査時期に検体投与に関連すると思われる変動は認められなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、GGTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、クレアチニンホスホキナーゼ、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、Ca、P、Na、K、Clを測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

項目	0.5						5						25						
	雄			雌			雄			雌			雄			雌			
	0	26	52	0	26	52	0	26	52	0	26	52	0	26	52	0	26	52	
GPT																			
アルカリフォスファターゼ																			
アルブミン																			
血糖																			
K																			
Ca																			
P																			

多重比較検定法 (Bartlett分散分析、DunnnettまたはScheffe の検定法)

↑ ↓ : p<0.05,    ♂ ♀ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

上記の変動のうち、25mg/kg/日投与群の雌雄に見られたアルカリフォスファターゼ活性値の増加は、5mg/kg/日群でも同様の傾向が認められ（統計学的有意差なし）、前に実施した犬の亜急性試験の高用量群に認められた変動と同様であるので、検体投与による影響と考えられた。アルカリフォスファターゼ活性値の上昇は、組織検査で認められた肝の病変に関連していると考えられた。その他の検査項目に認められた変動に関する毒性学的意義は明らかでなかった。

尿検査；投与前、投与開始後26および52週時に各群雌雄の生存動物全例について、外観、量、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣およびウロビリノーゲンを測定した。

5および25mg/kg/日投与群の52週時に、蛋白質の減少傾向が認められ、投与量に相関しているように思われたが毒性学的意義は明らかでなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後26および52週時に生存動物全例について検査した。各検査時期また各投与群とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；52週間の投与終了後、計画殺動物全例を対象として解剖ののち、脳、心、肝、腎、副腎、脳下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、膵、脾、精巣、前立腺、卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

性 別	雄			雌		
検 査 時 期	13週間投与終了後			13週間投与終了後		
投与群 (mg/kg/日)	0.5	5	25	0.5	5	25
肝 重 量 対 体 重 比			↑126 ↑127			↑137 ↑139
腎重量対体重比						↑120

多重比較検定法 (Bartlett分散分析、DunnettまたはSheffeの検定法)

↑ ↓ : p<0.05    ↑↑ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

25mg/kg/日投与群の雌雄における肝の絶対重量と対体重比の増加、同群雌における腎の対体重比の増加は、組織検査で認められた肝と腎の褐色色素沈着の結果を考え合わせると、検体投与に関連した影響であると考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で頸動脈を切断して放血殺し、剖検に供した。

下表に肉眼的病理検査において認められた所見を示す。

性 別	雄			雌		
	0.5	5	25	0.5	5	25
投与群 (mg/kg/日)	0.5	5	25	0.5	5	25
動物数	6	6	6	6	6	6
肝暗調化	0	0	6** (100)	0	3 (50)	6** (100)
肝腫大	0	0	2 (33)	0	0	6** (100)
胆嚢肥満	0	0	2 (33)	0	0	3 (50)
胆汁中黒色砂状物	0	0	6** (100)	1 (17)	1 (17)	1 (17)

Fischerの直接確率計算法 \*\* : P < 0.01  
( ) 内の数値は%を示す。

これらの病変のうち、5および25mg/kg/日投与群の肝の暗調化及び肝腫大は、肝重量の増加及び組織学的検査で認められた肝と腎の褐色色素沈着の結果を考え合わせると、検体投与に関連した影響であると考えられた。25mg/kg/日投与群の胆嚢の膨満は、組織学的検査で認められた粘膜の粘液分泌亢進と相関する変化であり、検体投与に関連した影響と考えられた。しかし、胆汁中の黒色砂状物については対応する組織学的変化もなく毒性学的意義は明らかではなかった。本試験機関における同系統での背景データでは、対照群でも胆汁中に黒色砂状物質が認められることがあり、低用量群における発生頻度は背景データの変動の範囲内であったので、この変化は検体投与とは無関係な変化と考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定

臓器を含め、脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経、胸腺、骨・骨髄（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃（噴門部、底部、幽門部）、胆嚢、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、鼻腔、喉頭、肺、膀胱、精巣、精巣上体、子宮（角部、体部、頸管部）、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位について、病理標本を作成し検鏡した。

病理標本は、通常の方法でパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色（H&E）を施して鏡検した。また、25mg/kg/日群の雄2例（No.19、No.20）及び雌2例（No.45、No.48）並びに対照群の雌1例（No.25）の肝及び腎については、さらにパラフィン切片あるいは凍結切片を追加作製し、以下の特殊染色を施し検索した。グメリン反応、スタイン反応、ホール法およびキョトリック法（胆汁色素染色）、過酸化水素による脱色（色素漂白法）、シュモール反応（消耗性色素染色）、フォンタナ・マッソン（メラニン色素染色）、ベルリン青（ヘモジデリン染色）、ズダンⅢ（脂肪染色）、マッソントリクローム、アザン（結合組織染色）、PAS 反応（多糖類染色）。加えて、対照群の雄2例（No.1、No.2）および25mg/kg/日の雄2例（No.19、No.20）の胆嚢についてもパラフィン切片を追加作製し、PAS 染色を施し検索した。

性 別	雄			雌		
	0.5	5	25	0.5	5	25
投与群 (mg/kg/日)	0.5	5	25	0.5	5	25
動 物 数	6	6	6	6	6	6
肝						
褐色色素沈着	0	5 **	6 **	0	6 **	6 **
単肝細胞壊死	0	0	4 *	0	1	5 **
偽胆管形成	0	0	4 *	0	1	6 **
細胆管増生	0	0	4 *	0	0	5 **
繊維化	0	0	4 *	0	1	5 **
白血球浸潤	2	6	6	3	6	6
胆嚢						
粘膜粘液分泌亢進	0	1	4 *	0	1	2
粘膜上皮過形成	1	0	1	1	0	1
腎						
褐色色素沈着	0	0	6 **	0	1	6 **

Fischerの直接確率計算法 \* : P < 0. 01 \*\* : P < 0. 05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

25mg/kg/日投与群の雌雄全例の肝と腎に褐色色素沈着が認められ、色素沈着部位では、単肝細胞壊死、偽胆管形成、細胆管増生、線維化あるいは、白血球の浸潤が観察された。白血球の浸潤は、発生頻度が対照群と統計学的有意差はなかったが、同浸潤程度は明らかに対照群よりも顕著であった。胆嚢粘膜の粘液分泌亢進、胆嚢粘膜上皮の過形成が観察されたが、剖検時に観察された胆汁中の黒色砂状物に対応する胆嚢の組織学的変化は認められなかった。また、5mg/kg/口投与群の雌雄大部分の肝にも褐色色素沈着が認められた。

この褐色色素は沈着部位が肝の毛細胆管とクッパアー細胞に特異的に認められた。犬の亜急性試験の組織化学的及び電子顕微鏡検査で、高用量群において認められた肝の色素は胆汁色素である可能性が高いことが示唆された。しかし、本試験で実施した種々の特殊染色による検査では色素が胆汁色素であるという明確な証拠は認められなかった。従って、同色素が胆汁色素であると確認はできないが、これらの変化は検体投与に関連していると考えられた。

肝の組織学的変化から胆汁の排泄障害、即ち毛細胆管（Rappaportの第3ゾーン）から小葉間胆管（Rappaportの第1ゾーン）への胆汁の流出障害（肝中胆汁うっ滞）が予測され、この結果として尿中及び血中のビリルビンの増加が予想されたが、尿検査及び血液生化学検査では正常な変動範囲であった。

0.5mg/kg/日投与群では検体投与に関連した病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤の52週間カプセル投与による犬の慢性毒性試験における影響として、5mg/kg/口投与群以上に肝の暗調化、腫大及び褐色色素沈着またこれらに対応する高用量群における肝重量の増加がみられたので、最大無作用量は雌雄とも0.5mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発癌性併合試験

(資料5-2)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： %

試験動物：Fischer 系SPF ラット (F-344 /DuCrj) 、 1群雌雄各90匹、  
開始時5週齢 (平均体重、雄 106g 、雌 95g)

試験期間：24ヵ月 (1986年12月11日～1988年12月19日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、3、10、100、300ppmの濃度で混入し、24  
ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

従って、本試

験の投与量を0、3、10、100、300ppmとした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、少なくとも毎週1  
回、詳細な臨床観察を実施した。

検体投与に関連すると思われる異常は、試験期間を通じいずれの群にも  
見られなかった。

試験終了時の死亡率は0、3、10、100、300ppm投与群の雄で各々6.7%、  
6.7%、7.8%、10.0%、12.2%、また雌で8.9%、13.3%、12.2%、13.3%、7.8%  
であった。いずれの群においても投与による影響はなかった。

体重変化；投与開始後13週までは週1回、その後は4週に1回全動物の体重を測定  
し、最終解剖時にも測定した。

20週時まで3ppm群雌に有意な体重増加が見られた以外、対照群と比較  
して有意な変化は見られなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始13週まで毎週測定し、その後4週  
に1回測定した。また、食餌効率も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

雄では投与6ヵ月後まで摂餌量の減少が散見され、雌では投与前半に摂餌量の有意な増加が見られたが、いずれも用量相関のない変化なので、検体投与による影響とは考えられなかった。食餌効率に有意な変動は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、3、10、100、300ppm投与群で雄が各々0.1088、0.362、3.63、11.06mg/kg/日、また雌が0.1285、0.433、4.33、13.20mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与後13、26、52、78及び104週時に各群雌雄10匹ずつ（尿検査と同じ動物）を対象として、後大静脈から採取し、（血液塗沫標本のメイグリュンワルドとギムザ染色を行った。）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、網赤血球数、白血球数を計測し、ディファレンシャルカウントも計算した。

項目	投与群(ppm) 検査時期(週) 性別	3ppm					300ppm				
		13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
ヘマトクリット	雄						♠				
	雌						97				
平均赤血球容積	雄										
	雌							♠			
平均赤血球血色素量	雄										
	雌			↑							
平均赤血球血色素濃度	雄										
	雌		↑	↑							
網赤血球数	雄										
	雌					♠					♠

Dunnettのt検定      ↑↓：p<0.05      ♠♠：p<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。  
 10ppm、100ppm群には、有意な変動はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

300ppm投与群の雄において26週時にヘマトクリット値の減少が認められたが、本試験機関における同系統での背景データと比較すると正常値域内にあり、他の検査時期において有意な変動もなく生物学的に意味のない変化と考えられた。また、同群雌では平均赤血球容積及び網赤血球数の増加も認められたが、これらの検査動物に貧血の症状は認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いてGOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、GGTP、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、グルコース、総コレステロール、トリグリセロール、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、Na、K、Ca、P、Clを測定した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

項目	投与群 (ppm) 検査時期 (週) 性別	3 ppm					10 ppm					100 ppm					300 ppm				
		13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
GOT	雄												↑ 127							↑ 132	
	雌														◇ 116						
GPT	雄																◇ 153	◇ 161			
	雌												↑ 143							↑ 150	
アルカリフォスファターゼ	雄																↑ 116	◇ 188			
	雌														↓ 85						
総蛋白	雄														◇ 105						◇ 105
	雌											◇ 104	◇ 106				◇ 104	↑ 105	◇ 107		
アルブミン	雄												◇ 105		◇ 109	◇ 106	◇ 107	◇ 106			
	雌										↑ 106		◇ 111		◇ 108	◇ 109	◇ 110	◇ 114			
アルブミン/グロブリン比	雄														◇ 108	◇ 110	◇ 108	◇ 108			
	雌										◇ 106				◇ 113	◇ 110	◇ 114	◇ 113			
グルコース	雄									↓ 91							◇ 111				↓ 93
	雌																				
総コレステロール	雄		↑ 112									◇ 116		↑ 116		◇ 126	◇ 132		◇ 123	↑ 148	
	雌					◇ 135						◇ 115	↑ 111			◇ 115			◇ 116	◇ 143	
トリグリセロール	雄															◇ 79				↓ 72	
	雌															◇ 70					
BUN	雄																↑ 112		↑ 108		
	雌																		↑ 109		
総ビリルビン	雄																				
	雌																◇ 77				
Na	雄															↓ 99					
	雌																				
K	雄																				
	雌													◇ 86							
Ca	雄																				◇ 104
	雌																	↑ 105			↑ 105
P	雄																				
	雌														↑ 133			◇ 136			↑ 138

Dunnettのt検定    ↑↓ : p < 0.05    ◇◇ : p < 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

上記のうち、300ppm群雌雄のGOT、GPT、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール、BUN、Caの増加、雄のアルカリフォスファターゼの増加、雌のPの増加、また雌雄のトリグリセリドの減少は検体投与による影響と考えられた。100ppm群雌雄のアルブミン、総コレステロールの増加、雌のGPT、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、Pの増加も検体投与による影響と考えられた。これらの変動は、本試験の前に実施したラット亜急性毒性試験でも観察されており、そのうちGOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、総コレステロール、トリグリセリド、BUNの変動は検体の投与と関連する肝と腎の障害を示すものと考えられた。

尿検査；投与後26、52、78及び104週時に各群雌雄10匹ずつについて、外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、沈渣及びウロビリノーゲンについて検査した。

項目	投与群(ppm) 検査時期(週) 性別	10ppm					100ppm					300ppm				
		13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
尿比重	雄															
	雌													♢ 98.2		
pH	雄															
	雌												↓			
尿蛋白	雄															
	雌		↓							↑					♢	
尿量	雄			↓ 82												
	雌															

Dunnnettのt検定    ↓↓: p<0.05    ♢♢: p<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。変動率で表示できないものは、数値を記入せず。  
 3ppm群では有意な変動はなかった。

300ppm及び100ppm投与群の雌において78週時に用量相関をともなった尿蛋白の増加が見られ、この変動は病理学的検査で認められた腎病変と関連する影響であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前の全動物及び投与26週、52週時に対照群と300ppm群の雌雄各20匹について検査した。また、投与終了後対照群と300ppm群の全生存動物についても検査した。

各検査時期また各投与群とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；投与後13、26、52、78週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち脳、脳下垂体、甲状腺（上皮小体）、心、肝、腎、脾、副腎、精巣または卵巢の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

検査時期(週)		13				26				52				78				104			
投与群		3	10	100	300	3	10	100	300	3	10	100	300	3	10	100	300	3	10	100	300
体 重	性別																				
肝 重 量	雄			◊				◊				↑									↑
	雌			◊				◊				◊				◊					◊
肝重量対体重比	雄			◊				◊				◊				↑					◊
	雌			◊				↑				◊				◊					◊
腎 重 量	雄															◊					↑
	雌											◊				◊	◊				◊
腎重量対体重比	雄			↑	◊							↑				◊					◊
	雌							◊													◊
甲 状 腺 重 量	雄																				
	雌															↑					↑
甲状腺重量対体重比	雄								↑												
	雌																				
脳 重 量	雄																				
	雌																				◊
副腎重量対体重比	雄																				↑
	雌																				↑
脾重量対体重比	雄																				
	雌															↑	↓				

Dunnettのt検定      ↑↓: p<0.05      ◊◊: p<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

300ppm群雌雄では肝重量、腎重量及びそれらの対体重比が増加し、100ppm群雄の13週時にも肝重量対体重比、腎重量対体重比の増加が見られ、検体の投与による影響と考えられる。甲状腺と副腎の変動は、ラット亜急性試験の高投与量群（1,000ppm、5,000ppm）の傾向と同様であったが、本試験の病理検査においてこれらの臓器に亜急性試験でみられたような異常が認められなかったため、検体投与との関連性は不明である。それ以外の変化は用量相関性が認められず、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与後13、26、52、78週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

300ppm投与群の雌雄またはいずれかに肝の暗調化、表面粗造、腫大、及び腎の表面粗造の発生頻度が対照群に比して高かった。これらの臓器の異常は血液生化学的検査結果で示された変動により示唆されたものと一致している。300ppm投与群の雄に見られた眼分泌物の発現頻度の増加は、その他の検査でこれに関連する変化が見られないので、検体による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物のうち、13週時に中間屠殺した動物を除いて、全ての動物を対象として、重量測定臓器を含め、脊髓（頸部、胸部、腰部）、末梢神経（座骨神経片側）、胸腺、骨・骨髓（胸骨、大腿骨）、膝関節（片側）、リンパ節（頸部、腸間膜）、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃（前胃、腺胃）、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔粘膜及び中耳を含む）、咽頭、喉頭、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮（角部、頸管部）、眼球及びハーダー腺、骨格筋（下腿三頭筋、片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部雌のみ）、肉眼的異常部位（正常組織との境界部も含む。腫瘍の場合には近傍リンパ節も可能な限り材採）について、病理標本を作成し、鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

非腫瘍性病変として、300及び100ppm群雄の肝細胞スポンジ様のう胞化の発生頻度が有意に増加し、さらに300ppm群雄には肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）の発生頻度も増加した。スポンジ様のう胞化は老齢動物に自然発生するが、検体投与による影響である可能性も考えられた。肝細胞小増殖巣は肝細胞腺腫あるいは肝癌の発生頻度が非常に低かったため肝腫瘍の前段階の病変とは考えられなかった。300ppm群雌には巣状肝細胞壊死の発現頻度の増加が認められ、100及び300ppm群雌には胆管増生の発生頻度も増加した。

腎については300ppm群の雌雄、100ppm群の雄において慢性腎症の総発生頻度あるいは最終計画殺動物での発生頻度が有意に増加した。また78週時には300ppm及び100ppm群の雌で、初期慢性腎症の発生頻度も増加した。これらについては、尿検査、血液生化学検査、臓器重量測定結果で示唆された腎の病変と一貫性があるので、検体投与による影響と考えられた。他の非腫瘍性病変はいずれも自然発生的な変化であり、用量相関のないものなので検体投与に起因するとは考えられない。

腫瘍性病変において、検体投与に関連した発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

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

投 与 群 (ppm)		雄					雌				
		対照	3	10	100	300	対照	3	10	100	300
検 査 動 物 数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
腫 瘍 数	良性	123	104	103	120	99	64	74	69	65	69
	悪性	11	20	18	22	18	14	22	22	23	27
腫 瘍 総 数		134	124	121	142	117	78	96	91	88	96
腫 瘍 動 物 数		62	60	60	61	59	50	51	53	49	51

以上の結果から、本剤の24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、100ppm投与群以上に肝及び腎への影響が見られたので、最大無作用量は、10ppm（雄 0.362 mg/kg/日、雌 0.433mg/kg/日）であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(26週)

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
泌尿器系 膀胱： 移行上皮癌(悪性)	0	0	1	0	0					
良性腫瘍数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
良性及び悪性腫瘍数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
良性腫瘍発生動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍発生動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍発生動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率 (52週)

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
生殖器系										
精巣:										
間質細胞腫(良性)	0	1	0	0	0					
包皮腺:										
腺腫(良性)	1	0	0	1	0					
子宮角:										
内膜間質ポリープ(良性)						0	0	0	0	1
子宮頸部:										
ポリープ(良性)						0	0	0	0	1
陰核腺:										
腺腫(良性)						1	0	0	0	0
内分泌腺系										
下垂体:										
前葉腺腫(良性)						0	1	2	1	1
甲状腺:										
ろ胞腺癌(悪性)	0	1	0	0	0					
副腎:										
神経筋腫(良性)	0	0	1	0	0					
感覚器系										
耳:										
Zymbal腺腺癌(悪性)	1	0	0	0	0					
耳介:										
神経線維腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
良性腫瘍数	2	1	1	1	0	1	1	3	1	3
悪性腫瘍数	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
良性及び悪性腫瘍数	3	2	1	1	0	1	1	3	1	3
良性腫瘍発生動物数	2	1	1	1	0	1	1	2	1	3
悪性腫瘍発生動物数	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍発生動物数	2	2	1	1	0	1	1	2	1	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(78週) - 1

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
造血及びリンパ腺系										
一般:										
骨髓性白血病(悪性)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
胸腺:										
胸腺腫(良性)	1	0	0	0	0					
泌尿器系										
膀胱:										
移行上皮癌(悪性)	1	0	1	0	0					
生殖器系										
精巣:										
間質細胞腫(良性)	7	8	8	9	10					
包皮腺:										
腺腫(良性)	1	1	0	0	0					
扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	1					
子宮角:										
内膜間質ポリープ(良性)						2	2	4	1	1
平滑筋腫(良性)						1	0	0	0	0
内膜間質肉腫(悪性)						1	0	0	0	0
子宮頸部:										
ポリープ(良性)						1	0	0	0	0
陰核腺:										
腺腫(良性)						2	1	0	0	1
扁平上皮癌(悪性)						0	0	0	0	1
内分泌腺系										
下垂体:										
前葉腺腫(良性)	1	1	0	1	0	3	3	2	2	2
甲状腺:										
c-細胞腺腫(良性)	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
副腎:										
褐色細胞腫(良性)	1	0	2	1	0					
感覚器系										
耳介:										
神経線維腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(78週)－2

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
外皮系 皮膚： 角化棘細胞腫(良性) 毛包上皮腫(良性) 脂肪腫(良性)	0 0 1	0 0 0	0 1 1	2 0 0	0 0 1					
良性腫瘍数	13	11	13	14	11	9	6	8	3	4
悪性腫瘍数	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1
良性及び悪性腫瘍数	14	11	14	15	12	10	7	8	3	5
良性腫瘍発生動物数	10	9	8	10	10	7	5	6	3	3
悪性腫瘍発生動物数	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1
腫瘍発生動物数	10	9	8	10	10	7	6	6	3	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(死亡・切迫殺) - 1

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	6	6	7	9	11	8	12	11	12	7
一般器官										
全身性組織球肉腫(悪性)						0	1	0	0	0
心臓血管系										
心:										
神経線維腫(良性)	0	0	0	1	0					
造血及びリンパ腺系										
一般:										
骨髓性白血病(悪性)	0	0	0	0	2	0	1	1	1	1
単核球白血病(悪性)	3	2	3	5	2	1	4	3	4	3
呼吸器系										
鼻腔:										
腺癌(悪性)	0	1	0	0	0					
肺:										
腺腫(良性)	0	0	0	1	0					
消化器系										
肝:										
肝細胞腺腫(良性)						0	1	0	0	0
肝細胞癌(悪性)	0	0	0	1	0					
膵:										
腺房細胞腺腫(良性)	0	1	0	0	0					
島細胞腺腫(良性)						0	1	0	0	0
泌尿器系										
腎:										
腎臓芽細胞腫(悪性)						0	0	0	0	1
生殖器系										
精巣:										
間質細胞腫(良性)	2	5	7*	7	7					
前立腺:										
腺癌(悪性)	0	0	0	1	0					
包皮腺:										
腺腫(良性)	1	0	1	1	0					
腺癌(悪性)	0	0	0	0	1					
子宮角:										
内膜間質ポリープ(良性)						2	6	4	0	4
内膜間質肉腫(悪性)						1	1	0	1	0

\* P<0.05で対照群との有意差が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(死亡・切迫殺)－2

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	6	6	7	9	11	8	12	11	12	7
生殖器系(続き)										
陰核腺:										
腺腫(良性)						0	1	1	0	0
内分泌腺系										
下垂体:										
前葉腺腫(良性)	1	2	0	3	3	3	3	6	3	1
前葉腺癌(悪性)						0	1	1	1	0
甲状腺:										
c-細胞腺腫(良性)	0	0	1	0	3	1	0	1	1	0
c-細胞癌(悪性)						0	0	1	0	0
ろ胞腺癌(悪性)	0	0	1	0	0					
副腎:										
褐色細胞腫(良性)	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0
悪性神経節腫(悪性)	1	0	0	0	0					
悪性褐色細胞腫(悪性)						0	0	1	0	1
神経系										
大脳:										
神経膠腫(良性)	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
筋骨格系										
骨(椎骨):										
脊索腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋(その他):										
黄紋筋肉腫(悪性)	0	1	0	0	0					
感覚器系										
耳:										
Zymbal腺扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
耳介:										
神経線維腫(良性)	0	0	0	1	0					



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(死亡・切迫殺) - 3

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
臓器及び病変										
劑檢動物数	6	6	7	9	11	8	12	11	12	7
外皮系										
皮膚:										
角化棘細胞腫(良性)	0	0	1	0	0					
線維腫(良性)	0	0	1	0	0					
脂肪腫(良性)	0	1	0	0	0					
血管肉腫(悪性)	0	1	0	0	0					
黄紋筋肉腫(悪性)						1	0	0	0	0
組織球肉腫(悪性)						0	1	0	0	0
悪性線維化組織球腫(悪性)						0	0	0	1	0
乳房腺:										
腺腫(良性)						1	1	0	0	0
線維腺腫(良性)	0	0	0	1	0	0	1	2	2	1
腺癌(悪性)						1	0	0	0	0
体腔										
胸腔:										
悪性中皮腫(悪性)						0	0	1	0	0
腹腔:										
悪性線維化組織球腫(悪性)						0	0	0	1	0
悪性中皮腫(悪性)	0	0	2	2	0	0	1	0	0	0
良性腫瘍数	4	9	11	17	16	7	14	15	8	6
悪性腫瘍数	4	6	6	9	6	4	10	10	10	6
良性及び悪性腫瘍数	8	15	17	26	22	11	24	25	18	12
良性腫瘍発生動物数	4	5	7	9	8	5	7	10	6	5
悪性腫瘍発生動物数	4	5	6	8	6	4	10	8	9	6
腫瘍発生動物数	6	5	7	9	10	8	12	11	12	7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(最終屠殺104週) - 1

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
臓器及び病変										
剖検動物数	44	44	43	41	39	42	38	39	38	43
心臓血管系										
心:										
神経線維腫(良性)	2	1	2	1	0					
造血及びリンパ腺系										
一般:										
骨髓性白血病(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
単核球白血病(悪性)	3	5	2	4	4	6	5	4	5	10
悪性リンパ腫(悪性)						0	0	3	0	1
胸腺:										
胸腺腫(良性)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
脾臓:										
血管腫(良性)	0	0	0	1	0					
血管肉腫(悪性)	1	0	1	0	0					
呼吸器系										
鼻腔:										
腺腫(良性)	0	0	0	1	0					
扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0	0					
肺:										
腺腫(良性)	1	1	0	3	1	1	1	1	2	1
脊索腫/転移相a)(悪性)						0	0	0	0	0
消化器系										
舌:										
角化棘細胞腫(良性)						0	0	0	1	0
胃(非腺部):										
乳頭腫(良性)	0	1	0	0	0					
扁平上皮癌(悪性)						0	0	0	0	1
胃(腺部):										
平滑筋肉腫(悪性)						0	0	0	0	1
小腸:										
平滑筋腫(良性)	0	0	0	1	0					
大腸:										
平滑筋腫(良性)	0	0	0	1	0					
肝:										
肝細胞腺腫(良性)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	2
肝細胞癌(悪性)						0	0	0	1	0
膵:										
腺房細胞腺腫(良性)	4	0	0	0	0					
島細胞腺腫(良性)	2	1	1	0	1	0	0	0	2	1

a) 由来不明。この腫瘍は心にも認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(最終屠殺104週) - 2

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	44	44	43	41	39	42	38	39	38	43
泌尿器系										
腎:										
脂肪腫(良性)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
腺腫(良性)						1	0	0	0	0
膀胱:										
移行上皮癌(悪性)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
生殖器系										
精巣:										
間質細胞腫(良性)	43	44	43	39	39					
前立腺:										
腺腫(良性)	0	2	0	1	1					
包皮腺:										
腺腫(良性)	7	3	1	2	1					
卵巢:										
顆粒細胞腫(良性)						0	0	0	0	0
黄体腫(良性)						0	0	0	0	1
子宮角:										
内膜間質ポリープ(良性)						6	5	7	6	12
子宮頸部:										
平滑筋肉腫(悪性)						0	0	0	0	1
膺:										
乳頭腫(良性)						0	0	0	1	1
陰核腺:										
腺腫(良性)						0	2	1	4	3
内分泌腺系										
下垂体:										
前葉腺腫(良性)	14	4	9	13	7	20	23	17	17	19
前葉腺癌(悪性)	0	1	0	0	1	1	3	1	2	3
甲状腺:										
ろ胞腺腫(良性)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
c-細胞腺腫(良性)	8	9	7	7	7	2	2	5	4	5
c-細胞癌(悪性)	1	2	1	2	2	1	2	3	0	0
上皮小体:										
腺腫(良性)						0	0	0	1	0
副腎:										
皮質腺腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
褐色細胞腫(良性)	8	9	6	9	8	3	3	0	4	0
悪性褐色細胞腫(悪性)	0	1	1	1	2					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(最終屠殺104週) - 3

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	44	44	43	41	39	42	38	39	38	43
神経系										
大脳:										
神経膠腫(良性)	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
小脳:										
髄膜腫(良性)	0	0	1	0	0					
脊髓(胸部)										
髄膜腫(良性)						0	0	0	1	0
骨格筋系										
骨(椎骨):										
脊索腫(悪性)	0	1	0	0	0					
骨(その他):										
骨肉腫(悪性)	0	0	1	0	0					
感覚器系										
眼:										
神経線維腫(良性)	1	0	0	0	0					
線維肉腫(悪性)	0	0	0	1	0					
耳:										
乳頭腫(良性)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Zymbal腺腺腫(良性)	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1
Zymbal腺腺癌(悪性)	0	0	0	0	1					
耳介:										
神経線維腫(良性)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
外皮系										
皮膚:										
乳頭腫(良性)	0	0	0	0	1					
角化棘細胞腫(良性)	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0
皮脂腺腺腫(良性)	0	0	0	1	0					
毛包上皮腫(良性)	8	5	1	1	2	1	0	0	0	0
線維腫(良性)						0	0	0	1	1
脂肪腫(良性)						1	0	0	1	0
扁平上皮腫(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
基底細胞癌(悪性)	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
血管肉腫(悪性)	0	0	0	2	0					
乳房腺:										
腺腫(良性)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1
線維腺腫(良性)	0	0	1	4	1	9	12	5	3	6
腺癌(悪性)						0	0	0	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(最終屠殺104週) - 4

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
剖検動物数	44	44	43	41	39	42	38	39	38	43
体腔										
腹腔:										
悪性中皮腫(悪性)	0	2	0	1	1					
血管肉腫(悪性)						0	0	0	1	0
良性腫瘍数	104	83	78	88	72	47	53	43	53	56
悪性腫瘍数	5	13	10	12	11	9	11	12	13	20
良性及び悪性腫瘍数	109	96	88	100	83	56	64	55	66	76
良性腫瘍発生動物数	44	44	43	41	39	32	29	31	31	36
悪性腫瘍発生動物数	5	11	10	12	10	9	11	11	13	17
腫瘍発生動物数	44	44	43	41	39	34	32	34	33	38

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(全動物) - 1

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
一般器官										
全身性組織球肉腫(悪性)						0	1	0	0	0
心臓血管系										
心:										
神経線維腫(良性)	2	1	2	2	0					
造血およびリンパ腺系										
一般:										
骨髓性白血病(悪性)	0	0	1	1	2	0	2	1	1	2
悪性リンパ腫(悪性)						0	0	3	0	1
単核球白血病(悪性)	6	7	5	9	6	7	9	7	9	13
胸腺:										
胸腺腫(良性)	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
脾:										
血管腫(良性)	0	0	0	1	0					
血管肉腫(悪性)	1	0	1	0	0					
呼吸器系										
鼻腔:										
腺腫(良性)	0	0	0	1	0					
扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0	0					
腺癌(悪性)	0	1	0	0	0					
肺:										
腺腫(良性)	1	1	0	4	1	1	1	1	2	1
脊索腫/転移相a)(悪性)						0	0	0	1	0
消化器系										
舌:										
角化棘細胞腫(良性)						0	0	0	1	0
胃(非腺部):										
扁平上皮癌(悪性)						0	0	0	0	1
乳頭腫(良性)	0	1	0	0	0					
胃(腺部):										
平滑筋肉腫(悪性)						0	0	0	0	1
小腸:										
平滑筋腫(良性)	0	0	0	1	0					
大腸:										
平滑筋腫(良性)	0	0	0	1	0					

a) 由来不明。この腫瘍は心にも認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(全動物) - 2

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
消化器系(続き)										
肝:										
肝細胞腺腫(良性)	1	0	0	0	1	0	1	1	1	2
肝細胞癌(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
脾:										
腺房細胞腺腫(良性)	4	1	0	0	0					
島細胞腺腫(良性)	2	1	1	0	1	0	1	0	2	1
泌尿器系										
腎:										
腺腫(良性)						1	0	0	0	0
脂肪腫(良性)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
腎臓芽細胞腫(悪性)						0	0	0	0	1
膀胱:										
移行上皮癌(悪性)	1	0	3	0	0	1	1	0	0	0
生殖器系										
精巣:										
間質細胞腫(良性)	52	58	58	55	56					
前立腺:										
腺腫(良性)	0	2	0	1	1					
腺癌(悪性)	0	0	0	1	0					
包皮腺:										
腺腫(良性)	10	4	2	4	1					
扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	1					
腺癌(悪性)	0	0	0	0	1					
卵巢:										
顆粒細胞腫(良性)						0	0	0	1	0
黄体腫(良性)						0	0	0	0	1
子宮角:										
内膜間質ポリープ(良性)						10	13	15	7	18
平滑筋腫(良性)						1	0	0	0	0
内膜間質肉腫(悪性)						2	1	0	1	0
子宮頸部:										
ポリープ(良性)						1	0	0	0	1
平滑筋肉腫(悪性)						0	0	0	0	1
腺:										
乳頭腫(良性)						0	0	0	1	0
陰核腺:										
腺腫(良性)						3	4	2	4	4
扁平上皮癌(悪性)						0	0	0	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(全動物) - 3

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
内分泌腺系										
下垂体:										
前葉腺腫(良性)	16	7	9	17	10	26	30	27	23	23
前葉腺癌(悪性)	0	1	0	0	1	1	4	2	3	3
甲状腺:										
ろ胞腺腫(良性)	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1
C-細胞腺腫(良性)	8	10	9	8	10	3	2	7	5	5
ろ胞腺癌(悪性)	0	1	1	0	0					
C-細胞癌(悪性)	1	2	1	2	2	1	2	4	0	0
上皮小体:										
腺腫(悪性)						0	0	0	1	0
副腎:										
皮質腺腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
神経筋腫(良性)	0	0	1	0	0	3	3	1	5	0
褐色細胞腫(良性)	9	9	8	12	8					
悪性神経筋腫(悪性)	1	0	0	0	0					
悪性褐色細胞腫(悪性)	0	1	1	1	2	0	0	1	0	1
神経系										
大脳:										
神経膠腫(良性)	1	0	1	0	3	1	1	1	1	0
小脳:										
髄膜腫(良性)	0	0	1	0	0					
脊髄(胸部):										
髄膜腫(良性)						0	0	0	1	0
骨格筋系										
骨(椎骨):										
脊索腫(悪性)	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
骨(その他):										
骨肉腫(悪性)	0	0	1	0	0					
骨格筋(その他):										
横紋筋腫(悪性)	0	1	0	0	0					
感覚器系										
眼:										
神経線維腫(良性)	1	0	0	0	0					
線維肉腫(悪性)	0	0	0	1	0					



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(全動物) - 4

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
臓器及び病変	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
感覚器系(続き)										
耳:										
乳頭腫(良性)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Zymbal腺腺腫(良性)	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1
Zymbal腺扁平上皮癌 (悪性)	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
Zymbal腺腺癌(悪性)	1	0	0	0	1					
耳介:										
神経線維腫(良性)	3	0	0	1	0	0	1	2	0	0
外皮系										
皮膚:										
乳頭腫(良性)	0	0	0	0	1					
皮脂腺腺腫(良性)	0	0	0	1	0					
血管肉腫(悪性)	0	1	0	2	0					
角化棘細胞腫(良性)	1	1	3	2	0	0	1	1	0	0
毛胞上皮腫(良性)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
線維腫(良性)	8	5	2	1	2	0	0	0	1	1
脂肪腫(良性)	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0
扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
基底細胞癌(悪性)	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
黄紋筋肉腫(悪性)						1	0	0	0	0
組織球肉腫(悪性)						0	1	0	0	0
悪性線維化組織球腫 (悪性)						0	0	0	1	0
乳房腺:										
腺腫(良性)	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
線維腺腫(良性)	0	0	1	5	1	9	13	7	5	7
腺癌(悪性)						1	0	0	0	1
体腔										
胸腔:										
悪性中皮腫(悪性)						0	0	1	0	0
腹腔:										
血管肉腫(悪性)						0	0	0	1	0
悪性線維化組織球腫 (悪性)						0	0	0	1	0
悪性中皮腫(悪性)	0	2	2	3	1	0	1	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率(全動物) - 5

臓器及び病変	雄					雌				
	0	3	10	100	300	0	3	10	100	300
投与量(ppm)										
剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
良性腫瘍数	123	104	103	120	99	64	74	69	65	69
悪性腫瘍数	11	20	18	22	18	14	22	22	23	27
良性及び悪性腫瘍数	134	124	121	142	117	78	96	91	88	96
良性腫瘍発生動物数	60	59	59	61	57	45	42	49	41	47
悪性腫瘍発生動物数	11	17	18	21	17	14	22	19	22	24
腫瘍発生動物数	62	60	60	61	59	50	51	53	49	51

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
非腫瘍性病変の発牛率

検査時期	臓器及び病変	雄					雌					
		0	3	10	100	300	0	3	10	100	300	
26週	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	特になし											
52週	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	特になし											
78週	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	肝 胆管増生	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	3/10	3/10	6/10	4/10	8/10*	
	腎 初期慢性腎症	8/10	10/10	10/10	5/10	10/10	1/10	4/10	5/10	8/10**	10/10**	
死亡・切迫数	剖検動物数	6	6	7	9	11	8	12	11	12	7	
	肝 胆管増生	6/6	6/6	7/7	8/9	10/11	0/8	5/12	2/11	6/12*	3/7	
	腎 初期慢性腎症	4/6	3/6	4/7	4/9	5/11	5/8	7/12	7/11	10/12	5/7	
	精巣 精細管萎縮	1/6	3/6	6/7*	7/9*	5/11	-	-	-	-	-	
	骨 骨質増生(胸骨)	1/6	0/6	1/7	1/9	0/11	0/8	0/12	6/11*	0/12	0/7	
	(大腿骨)	1/6	0/6	1/7	1/9	0/11	0/8	0/12	6/11*	0/12	0/7	
	(椎骨)	1/6	0/6	1/7	1/9	0/11	0/8	0/12	6/11*	0/12	0/7	
	(その他)	1/6	0/6	1/7	2/9	0/11	0/8	0/12	6/11*	0/12	0/7	
	最終屠殺(104週)	剖検動物数	44	44	43	41	39	42	38	39	38	43
		肝 巣状肝細胞壊死	0/44	0/44	3/43	1/41	7/39**	1/42	2/38	4/39	2/38	6/43
肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)		35/44	35/44	34/43	34/41	39/39**	27/42	25/38	26/39	30/38**	28/43**	
胆管増生		44/44	44/44	43/43	41/41	34/39**	15/42	13/38	20/39	31/38**	32/43**	
スポンジ様のう胞化		17/44	18/44	21/43	23/41	35/39**	-	-	-	-	-	
腎 慢性腎症		30/44	36/44	36/43	35/41	38/39**	5/42	8/38	6/39	8/38	20/43**	
全動物	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
	肝 巣状肝細胞壊死	3/80	3/80	7/80	9/80	20/80**	3/80	6/80	5/80	5/80	9/80	
	肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)	41/80	42/80	45/80	45/80	52/80**	35/80	31/80	33/80	42/80	33/80	
	スポンジ様のう胞化	21/80	20/80	21/80	32/80*	46/80**	-	-	-	-	-	
	胆管増生	68/80	69/80	66/80	66/80	59/80	20/80	21/80	28/80	44/80**	44/80**	
	腎 初期慢性腎症	34/80	27/80	29/80	25/80	26/80*	40/80	42/80	44/80	50/80	42/80**	
	慢性腎症	32/80	38/80	38/80	44/80**	47/80*	6/80	10/80	8/80	10/80	22/80**	
	精巣 精細管萎縮	14/80	21/80	24/80*	25/80*	20/80	-	-	-	-	-	
	骨 骨質増生(胸骨)	1/80	0/80	2/80	1/80	0/80	5/80	4/80	11/80	4/80	5/80	
	(大腿骨)	1/80	0/80	1/80	1/80	0/80	5/80	4/80	12/80	5/80	4/80	
(椎骨)	1/80	0/80	1/80	1/80	0/80	5/80	4/80	12/80	4/80	5/80		
(その他)	1/80	0/80	1/80	2/80	0/80	5/80	5/80	11/80	4/80	5/80		

Fischerの片側t検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験 (資料 5-3)

試験機関： (財) 残留農薬研究所  
[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度： %

試験動物： ICR 系SPFマウス (Crj:CD-1)、1群雌雄各70匹、

開始時6週齢 (平均体重、雄28.3g、雌23.0g)

試験期間： 18ヵ月 (1987年3月26日～1988年9月30日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して、0、3、30、300ppmの濃度で混入し、18ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は3週間に1回調製した。

従って、本試験の投与量を0、3、30、300ppmとした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、少なくとも毎週1回、詳細な臨床観察を実施した。

検体投与に関連すると思われる異常は、試験期間を通じいずれの群にも見られず、死亡率は試験期間を通じて対照群と同等であった。

体重変化；投与開始後13週までは週1回、その後は4週に1回全動物の体重を測定し、最終解剖時にも測定した。

投与1～3週に300ppm群の雌に統計学的に有意な増加が認められたが、検体の投与に関連すると思われる体重の変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始13週まで毎週測定し、その後4週に1回測定した。また、食餌効率も算出した。

摂餌量に変動が散見されたが用量相関もなく、投与期間にも相関していないので、検体の投与に関連した変化とは考えられなかった。食餌効率にも、検体の投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検体摂取量；摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、3、30、300ppm投与群で雄が各々0.3139、3.266、32.17mg/kg/日、また雌が0.3733、3.770、38.41mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与後13、52及び78週時に各群雌雄10匹ずつを対象として、尾端部から採血し、血液塗沫標本のメイグリュンワルドとギムザ染色を行った。300ppm群と対照群については白血球百分率を求めた。

300ppmと対照群の間に有意な変動は認められなかった。

臓器重量；投与後13、52週時の中間屠殺動物と78週の試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち脳、肝、腎、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

性 別	雄									雌								
	1 3			5 2			7 8			1 3			5 2			7 8		
検査時期 (週)	3	30	300	3	30	300	3	30	300	3	30	300	3	30	300	3	30	300
脳 重 量																		↑ 103
肝 重 量			◇ 150						◇ 140			◇ 144			◇ 153			◇ 149
対体重比		◇ 116	◇ 156						◇ 142		↑ 110	◇ 144			◇ 155			◇ 147
副腎 重 量						↑ 123			◇ 120									↑ 116
対体重比									◇ 122									↑ 118

多重比較検定法 (Bartlett分散分析、DunnettまたはScheffe の検定法)

↑ ↓ : p<0.05、◇◇ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

300ppm投与群の雌雄における肝と副腎の絶対重量と対体重比の増加は、組織学的検査で認められた肝と副腎に対する毒性徴候及び亜急性毒性試験で同様の結果が認められたことから、検体投与に関連した影響であると考えられた。30ppmにおける13週後の肝重量対体重比が増加していることは、検体の肝毒性が明らかことから、投与に関連した変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

それ以外の変化は用量相関性、投与期間との相関性ともに認められず、投与による影響とは考えられない。

肉眼的病理検査；投与後13、52週時の中間屠殺動物、78週の試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

300ppm投与群の雌雄に、肝の暗調化及び腫大の発生頻度が検査時期にかかわらず対照群に比して高かった。さらに雄では、肝の表面の斑点の総発生頻度が増加した。これらの肝における所見は臓器重量及び組織学的変化と対応しており、検体投与に関連するものと考えられた。他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物（13週時の中間屠殺動物を除く）を対象として、重量測定臓器を含め、脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体、脾（2ヵ所）、骨・骨髓（胸骨、大腿骨）、膝関節、リンパ節（頸部、腸間膜）、心（2ヵ所）、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃（前胃、腺胃）、胆嚢、脾、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔（3ヵ所、粘膜を含む）、中耳、咽頭、喉頭、気管、肺、膀胱、精巢上体、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮（角部、頸管部）、眼球及びハーダー腺、骨格筋（下腿三頭筋）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部雌のみ）、肉眼的異常部位（正常組織との境界部を含め、また腫瘍の場合には近傍リンパ節を含む）について病理標本を作成し、検鏡した。さらに13週時の中間屠殺動物の肝についても同様に検査した。

非腫瘍性病変として、300ppm群に肝細胞腫大（びまん性あるいは小葉中心性）、褐色色素沈着増加（肝細胞、星細胞、毛細胆管内）、胆管増生、単核細胞浸潤が雄あるいは雌に認められた。これらの肝における病変は本試験に先立って実施した13週間亜急性毒性試験においても観察され肝重量、肉眼的検査との対応もあることから、検体投与に関連した変化であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

300ppm群の雄では副腎の皮質細胞腫大が、雌では皮髓境界部褐色色素沈着増加が観察された。これらの副腎における病変は本試験に先立って実施した13週間亜急性毒性試験においても観察され副腎重量の増加も観察されていたことから、検体投与に関連した変化であると考えられた。300ppm群の雄において脾の髓外造血亢進が最終計画殺例及び総発生数とも増加したが、骨髓を含む他の造血組織には特に異常は認められなかったことから、検体投与との関連性を明確にすることはできなかった。腫瘍性病変は、いずれの投与群においても対照群に比較して有意に増加することはなかった。

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

性 別		雄				雌			
		対 照	3	30	300	対 照	3	30	300
投与群 (ppm)		対 照	3	30	300	対 照	3	30	300
検 査 動 物 数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫 瘍 数	良 性	43	27	29	49	17	17	22	32
	悪 性	19	20	29	25	19	15	22	22
腫 瘍 総 数		62	7	58	74	36	32	44	54
腫 瘍 動 物 数		43	34	39	48	29	25	34	35

以上の結果から、本剤の18ヶ月間飼料混入による発癌性試験における影響として、300ppm投与群に肝及び副腎に対する非腫瘍性病変がみられ30ppm投与群でも高用量でみられた肝毒性を示唆する肝重量の増加がみられたので、最大無作用量は3ppm(雄 0.3139mg/kg/日、雌 0.3733mg/kg/日)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率（52週） - 1

臓器及び病変	投与量 (ppm)		雄				雌			
	0	3	30	300	0	3	30	300		
剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10		
造血及びリンパ腺系										
一般：										
悪性リンパ腫（悪性）	0	0	1	0	1	0	0	1		
呼吸器系										
肺：										
腺腫（良性）										
腺癌（悪性）	2	1	0	3	1	2	2	0		
					1	0	0	0		
消化器系										
肝：										
肝細胞腺腫（良性）										
肝細胞癌（悪性）	2	2	3	4						
	2	0	1	0						
生殖器系										
子宮角：										
子宮内膜間質ホリ-ブ（良性）					1	0	0	0		
平滑筋腫（良性）					1	0	0	0		
平滑筋肉腫（悪性）					0	0	0	1		
内分泌系										
下垂体：										
前葉腺腫（良性）					0	0	0	1		
中葉腺腫（良性）					0	0	0	1		
甲状腺：										
乳頭状腺腫（良性）					0	0	0	1		
副腎：										
皮質腺腫（良性）					0	1	0	0		
褐色細胞腫（良性）					0	0	0	1		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率（52週） - 2

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
感覚器系 ハート腺： 腺腫（良性）						1	1	0	1
耳介： 神経線維腫（良性）		0	1	0	0				
良性腫瘍数		4	4	3	7	4	4	2	5
悪性腫瘍数		2	0	2	0	2	0	0	2
良性及び悪性腫瘍数		6	4	5	7	6	4	2	7
良性腫瘍発生動物数		4	4	3	6	4	3	2	2
悪性腫瘍発生動物数		2	0	2	0	2	0	0	2
腫瘍発生動物数		6	4	5	6	5	3	2	3

腫瘍性病変の発生率（死亡・切迫殺） - 1

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		11	10	11	12	16	16	13	16
造血及びリンパ腺系									
一般：									
骨髓性白血病（悪性）		1	0	0	2				
悪性リンパ腫（悪性）		2	2	2	6	6	1	8	6
骨髓（大腿骨）：									
血管肉腫（悪性）						0	1	0	0
脾：									
血管肉腫（悪性）						0	1	0	0
呼吸器系									
肺：									
腺腫（良性）		1	1	1	0	2	1	1	2
腺癌（悪性）		0	2	1	1				
消化器系									
肝：									
肝細胞腺腫（良性）		2	1	2	1	0	0	0	1
肝細胞癌（悪性）		1	0	2	1				
生殖器系									
精巣上体：									
神経線維腫（良性）		0	1	0	0				
卵巢：									
のう胞腺癌（悪性）						0	0	0	1
子宮角：									
子宮内膜間質ポリア（良性）						0	1	0	0
血管腫（良性）						1	0	0	0
腺癌（悪性）						1	0	0	0
平滑筋肉腫（悪性）						0	1	0	0
子宮頸部：									
平滑筋肉腫（悪性）						0	0	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率（死亡・切迫殺） - 2

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		11	10	11	12	16	16	13	16
内分泌系									
副腎：									
褐色細胞腫（良性）		0	0	1	0				
神経系									
大脳：									
悪性神経線維腫（悪性）		0	1	0	0				
骨格筋系									
骨（椎骨）：									
骨肉腫（悪性）						0	0	1	0
感覚器系									
ハーター腺：									
腺腫（良性）		1	0	0	2	0	0	1	2
耳介：									
神経線維腫（良性）						0	0	0	1
外皮系									
皮膚：									
血管肉腫（悪性）		0	0	1	0				
扁平上皮癌（悪性）						0	0	0	1
線維肉腫（悪性）						0	1	0	0
黄紋筋肉腫（悪性）						0	2	0	0
組織球肉腫（悪性）						0	1	0	0
乳腺：									
腺腫（良性）						1	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率（死亡・切迫殺） - 3

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		11	10	11	12	16	16	13	16
良性腫瘍数		4	3	4	3	4	2	2	6
悪性腫瘍数		4	5	6	10	7	9	10	9
良性及び悪性腫瘍数		8	8	10	13	11	11	12	15
良性腫瘍発生動物数		3	3	4	3	4	2	2	6
悪性腫瘍発生動物数		4	5	4	10	7	6	10	8
腫瘍発生動物数		7	7	6	11	10	8	10	10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率（最終屠殺78週） - 1

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		39	40	39	38	34	34	37	34
造血及びリンパ腺系									
一般：									
悪性リンパ腫（悪性）		2	3	3	2	8	3	9	5
脾：									
血管肉腫（悪性）		0	0	1	1	0	0	0	1
呼吸器系									
肺：									
腺腫（良性）		13	7	4	10	1	3	7*	2
腺癌（悪性）		5	6	8	4	1	2	1	3
<断面に結節/腫瘍なし>						0	0	1	0
消化器系									
胃（非腺部）：									
乳頭腫（良性）						0	0	0	1
肝：									
肝細胞腺腫（良性）		16	12	12	17	1	0	2	3
血管腫（良性）		1	0	0	3				
肝細胞癌（悪性）		6	4	8	6				
血管肉腫（悪性）		0	2	1	1				
生殖器系									
精巣：									
間質細胞腫（良性）		0	0	1	1				
卵巣：									
顆粒細胞腫（良性）						0	2	0	0
腺腫（良性）						0	0	0	1
のう胞腺腫（良性）						0	1	0	0

\* P<0.05で対照群との有意差が認められた。

腫瘍性病変の発生率（最終屠殺78週） - 2

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		39	40	39	38	34	34	37	34
生殖器系（続き）									
子宮角：									
子宮内膜間質ホリブ（良性）						3	1	5	8
血管腫（良性）						0	0	0	1
平滑筋腫（良性）						0	1	2	0
平滑筋肉腫（悪性）						0	0	1	1
内分泌系									
下垂体：									
前葉腺腫（良性）						1	0	1	1
甲状腺：									
ろ胞腺腫（良性）		0	0	1	0				
副腎：									
皮質腺腫（良性）						0	1	1	0
神経系									
三叉神経：									
神経線維腫（良性）		1	0	0	0				
骨格筋系									
骨（椎骨）：									
脊索腫（良性）						0	0	0	1
感覚器系									
ハート腺：									
腺腫（良性）		4	1	4	8	2	2	0	1
耳介：									
膨大細胞腫（良性）						1	0	0	0
神経線維腫（良性）						0	0	0	1

腫瘍性病変の発生率（最終屠殺78週） - 3

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		39	40	39	38	34	34	37	34
外皮系									
皮膚：									
血管肉腫（悪性）		0	0	0	1				
基底細胞癌（悪性）						0	0	1	0
線維肉腫（悪性）						0	1	0	0
組織球肉腫（悪性）						1	0	0	0
乳腺：									
腺腫（良性）						0	0	0	1
体腔									
腹腔：									
血管肉腫（悪性）						0	0	0	1
良性腫瘍数		35	20	22	39	9	11	18	21
悪性腫瘍数		13	15	21	15	10	6	12	11
良性及び悪性腫瘍数		48	35	43	54	19	17	30	32
良性腫瘍発生動物数		24	16	19	29	8	10	15	16
悪性腫瘍発生動物数		12	10	17	12	10	6	10	10
腫瘍発生動物数		30	23	28	31	14	14	22	22

腫瘍性病変の発生率（全動物） - 1

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
造血及びリンパ 腺系									
一般：									
骨髓性白血病（悪性）		1	0	0	2				
悪性リンパ 腫（悪性）		4	5	6	8	15	4	17	12
骨髓（大腿骨）：									
血管肉腫（悪性）		0	0	1	1	0	1	0	0
脾：									
血管肉腫（悪性）						0	1	0	1
呼吸器系									
肺：									
腺腫（良性）		16	9	5	13	4	6	10	4
腺癌（悪性）		5	8	9	5	2	2	1	3
<断面に結節/腫瘍なし>						0	0	1	0
消化器系									
胃（非腺部）：									
乳頭腫（良性）						0	0	0	1
肝：									
肝細胞腺腫（良性）		20	15	17	22	1	0	2	4
血管腫（良性）		1	0	0	3				
肝細胞癌（悪性）		9	4	11	7				
血管肉腫（悪性）		0	2	1	1				
生殖器系									
精巣：									
間質細胞腫（良性）		0	0	1	1				
精巣上体：									
神経線維腫（良性）		0	1	0	0				



腫瘍性病変の発生率（全動物） - 2

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
生殖器系（続き）									
卵巣：									
顆粒細胞腫（良性）						0	2	0	0
腺腫（良性）						0	0	0	1
のう胞腺腫（良性）						0	1	0	0
のう胞腺癌（悪性）						0	0	0	1
子宮角：									
子宮内膜間質ホリフ（良性）						4	2	5	8
血管腫（良性）						1	0	0	1
平滑筋腫（良性）						1	1	2	0
腺癌（悪性）						1	0	0	0
平滑筋肉腫（悪性）						0	1	1	2
子宮頸部：									
平滑筋肉腫（悪性）						0	0	0	1
内分泌系									
下垂体：									
前葉腺腫（良性）						1	0	1	2
中葉腺腫（良性）						0	0	0	1
甲状腺：									
ろ胞腺腫（良性）		0	0	1	0				
乳頭状腺腫（良性）						0	0	0	1
副腎：									
褐色細胞腫（良性）		0	0	1	0	0	0	0	1
皮質腺腫（良性）						0	2	1	0
神経系									
大脳：									
悪性神経線維腫（悪性）		0	1	0	0				
三叉神経：									
神経線維腫（良性）		1	0	0	0				

腫瘍性病変の発生率（全動物） - 3

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
骨格筋系									
骨（椎骨）：									
脊索腫（良性）						0	0	0	1
骨肉腫（悪性）						0	0	1	0
感覚器系									
ハーダ-腺：									
腺腫（良性）		5	1	4	10	3	3	1	4
耳介：									
膨大細胞腫（良性）						1	0	0	0
神経線維腫（良性）		0	1	0	0	0	0	0	2
外皮系									
皮膚：									
血管肉腫（悪性）		0	0	1	1	0	1	1	0
扁平上皮癌（悪性）						0	0	0	1
基底細胞癌（悪性）						0	0	1	0
線維肉腫（悪性）						0	2	0	0
黄紋筋肉腫（悪性）						0	2	0	0
組織球肉腫（悪性）						1	1	0	0
乳腺：									
腺腫（良性）						1	0	0	1
体腔									
腹腔：									
血管肉腫（悪性）						0	0	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変の発生率（全動物） - 4

臓器及び病変	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
良性腫瘍数		43	27	29	49	17	17	22	32
悪性腫瘍数		19	20	29	25	19	15	22	22
良性及び悪性腫瘍数		62	47	58	74	36	32	44	54
良性腫瘍発生動物数		31	23	26	38	16	15	19	24
悪性腫瘍発生動物数		18	15	23	22	19	12	20	20
腫瘍発生動物数		43	34	39	48	29	25	34	35

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
非腫瘍性病変の発生率

検査時期	臓器及び病変	投与量 (ppm)				雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300	0	3	30	300
13週	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝 びまん性肝細胞腫大	0	0	0	** 10	0	0	0	** 10	0	0	0	** 10
52週	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝 小葉中心性肝細胞腫大	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	* 5/10
	びまん性肝細胞腫大	3/10	0/10	2/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	* 5/10
	星細胞褐色色素沈着	0/10	0/10	1/10	* 4/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	** 8/10
	副腎 皮質細胞腫大	1/10	1/10	1/10	** 7/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
死亡・ 切迫数	剖検動物数	11	10	11	12	16	16	13	16	16	13	16	16
	肝 びまん性肝細胞腫大	3/11	2/10	3/11	4/12	0/16	0/16	1/13	0/16	0/16	0/13	6/16	** 6/16
	肝細胞褐色色素沈着	0/11	0/10	1/11	2/12	0/16	0/16	0/13	0/16	0/16	0/13	8/16	** 8/16
	星細胞褐色色素沈着	0/11	0/10	1/11	** 6/12	0/16	1/16	1/13	0/16	1/16	1/13	9/16	** 9/16
最終屠殺 78週	剖検動物数	39	40	39	38	34	34	37	34	34	37	34	34
	脾 髓外造血亢進	3/39	7/40	3/39	** 12/38	7/34	5/34	7/37	7/34	5/34	7/37	6/34	6/34
	口腔 歯異形成	0/39	* 5/40	3/39	3/38	0/34	0/34	1/37	0/34	0/34	1/37	0/34	0/34
	肝 小葉中心性肝細胞腫大	0/39	1/40	0/39	0/38	0/34	0/34	0/37	0/34	0/34	0/37	11/34	** 11/34
	びまん性肝細胞腫大	8/39	10/40	9/39	** 36/38	0/34	1/34	2/37	0/34	1/34	2/37	23/34	** 23/34
	毛細胆管褐色色素沈着増加	0/39	0/40	0/39	** 11/38	0/34	0/34	0/37	0/34	0/34	0/37	1/34	** 1/34
	肝細胞褐色色素沈着増加	0/39	0/40	1/39	** 16/38	0/34	0/34	0/37	0/34	0/34	0/37	25/34	** 25/34
	星細胞褐色色素沈着増加	0/39	0/40	0/39	** 34/38	0/34	0/34	0/37	0/34	0/34	0/37	27/34	** 27/34
	胆管増生	0/39	0/40	0/39	* 5/38	0/34	0/34	0/37	0/34	0/34	0/37	2/34	* 2/34
	単核細胞浸潤	4/39	0/40	2/39	8/38	4/34	6/34	4/37	4/34	6/34	4/37	13/34	13/34
	副腎 皮質細胞腫大	1/39	0/40	3/39	** 22/38	0/34	0/34	0/37	0/34	0/34	0/37	2/34	* 2/34
皮髓境界部褐色色素沈着	10/39	18/40	17/39	9/38	10/34	10/34	10/37	10/34	10/34	10/37	19/34	* 19/34	

Fischer の有意差検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

非腫瘍性病変の発生率

検査時期	臓器及び病変	投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	3	30	300	0	3	30	300		
全動物	剖検動物数	70 (60)	70 (60)	70 (60)	70 (60)	70 (60)	70 (60)	70 (60)	70 (60)	70 (60)	
	脾				*						
	髓外造血亢進	6/60	9/60	5/60	15/60	13/60	14/60	11/60	14/60		
	肝									**	
	小葉中心性肝細胞腫大	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	17/70	
	びまん性肝細胞腫大	14/70	12/70	14/70	55/70	0/70	1/70	3/70	44/70	**	
	毛細胆管褐色色素沈着増加	0/70	0/70	0/70	12/70	0/70	0/70	0/70	1/70	**	
	肝細胞褐色色素沈着増加	0/70	0/70	2/70	19/70	0/70	0/70	0/70	34/70	**	
	星細胞褐色色素沈着増加	0/70	0/70	2/70	44/70	0/70	1/70	1/70	44/70	**	
	胆管増生	0/70	0/70	1/70	7/70	0/70	0/70	0/70	2/70		
	腎			*							
	近位尿細管褐色色素沈着増加	0/60	1/60	5/60	4/60	3/60	1/60	1/60	4/60		
	副腎				**						
	皮質細胞腫大	2/60	1/60	4/60	30/60	0/60	0/60	0/60	2/60	**	
皮髄境界部褐色色素沈着	12/60	24/60	19/60	13/60	14/60	19/60	14/60	28/60	**		

13週時の中間屠殺動物は、肝についてのみ検査した。  
Fischer の有意差検定 \* : p < 0.05 \*\* : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(12) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

① ラットを用いた繁殖試験

(資料 6-1)

試験機関： (財) 残留農薬研究所  
[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度： %

試験動物：SD系ラット (Crj : CD)、1群雌雄各24匹、投与開始時5週齢

投与期間：P世代；投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの19週間、

F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>離乳時までの19週間。

(1988年4月14日～1988年10月16日)

投与方法：検体を0、25、250、2,500ppm含有した飼料を自由に摂食させた。なお、飼料に添加する際アセトンに溶解して行った。

本試験の最高投与

量を2,500ppmとした。

方法及び試験項目：概要を下記の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全試験期間に一般状態及び生死を1日2回観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌の発情を膣垢像で確かめ、雌雄1対1で同居させ、

翌日膣栓及び精子の有無により交尾を確認し、妊娠0日とした。

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

$$\text{雄交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雄動物数}}{\text{交配に用いた雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾を認めた雌動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{正常分娩した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

妊娠期間 = 交尾を確認した日から分娩完了までの日数

$$\text{平均産児数} = \frac{\text{総産児数}}{\text{正常出産雌数}}$$

$$\text{性別} = \frac{\text{雄児総数}}{\text{総出産児数}}$$

$$\text{哺育0日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育0日生存児数}}{\text{総出産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育4日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日生存児数}}{\text{哺育0日生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育21日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育21日生存児数}}{\text{哺育4日生存児数}} \times 100$$

臓器重量；F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>親動物の雌雄各10匹を任意に選び、脳、心、肝、腎、脾、副腎、

精巣上体、卵巢及び精巣の重量を測定した。また、対体重比も求めた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査で異常を示した動物及び妊娠しなかった動物を

対象として雌の卵巢、子宮、膈、雄の精巣、精巣上体、精のう、前立腺

について検査した。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>親動物の対照群及び2,500ppm群を対象として、

上記性殖器官の他に脳下垂体、肝、腎、甲状腺、副腎を検査した。肝、

腎、甲状腺及び副腎の4臓器については、2,500ppm群において検体投与

に関連づけられる異常が認められたので、25及び250ppm群についても検

査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育(11週)	5週齢より投与開始	体重、餌を週1回測定
	交配(1~3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓及び精子で確認。(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠(3週) 出産		妊娠0、7、14、20日日体重、餌測定。 出産状況の観察 生存児数、死亡児数、 外表異常、性別、同腹生存児数、体重測定。
	哺育(3週)	哺育4日目各同腹児数を雄4匹、雌4匹、に調整(選抜期間は全群を通し最も多く出産が認められた日を含む4日間としたが、不可能な場合はこの期間を6日間に延長。)	母動物の出産後0、7、14及び21日目体重、餌を測定。 0、4、21日目に生存児数測定。0、4、7、14、21日目に生存児の体重及び外表異常の検査。 なお、途中死亡及び4日目屠殺の哺乳児について肉眼的病理検査。
F <sub>1</sub>	離乳	継代用の各群雌雄各24匹ずつ選抜。	親動物全例について肉眼的病理検査。親動物の投与群の組織学的病理検査。 また、継代用以外の哺乳児を屠殺し、肉眼的病理検査。肝病変の離乳児及び各群雌雄5匹について肝の組織学的病理検査。
	生育(11週) 交配(3週) 妊娠(1日~3週)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)
	出産		
F <sub>2</sub>	哺育(3週)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)
	離乳	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる。)	F <sub>1</sub> 親動物及びF <sub>2</sub> 児動物全例を屠殺し肉眼的病理検査。肝を固定保存し、組織学的病理検査を実施。(哺育児、離乳児は肝病変動物及び各群5匹)F <sub>1</sub> 親動物雌雄各10匹について臓器重量測定。

結果：試験の結果を別表にまとめた。

一般状態及び死亡率；(親)(児)検体の投与に関連すると思われる異常及び死亡率の変動は認められなかった。

体重；(親)25ppm群の各世代及び250ppm群のF<sub>0</sub>世代は雌雄とも対照群と同等であった。250ppm群F<sub>1</sub>世代は、雌雄とも対照群より体重が低く推移し、体重増加も低かった。2,500ppm群雄のF<sub>0</sub>世代では、11~19週に体重と体重増加量が対照群より低かったが、雌は同等であった。同群F<sub>1</sub>世代の雌雄において期間中ほとんど体重と体重増加量が対照群より低く推移した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(児) 2,500 ppm 群雌雄の児動物に、F<sub>1</sub>世代、F<sub>2</sub>世代とも体重が対照群よりも低く、検体投与による影響と考えられた。

その他に、投与に関連性のある体重変化は認められなかった。

飼料摂取量；(親) 各投与群のF<sub>0</sub>世代では、対照群と比較して飼料摂取量が低くなることはなかった。250ppm群雌雄のF<sub>1</sub>世代では対照群より有意に低い値が散見された。2,500ppm群雄F<sub>1</sub>世代では対照群と同等であったが、雌は低い値が認められた。250ppm、2,500ppmの雌F<sub>1</sub>世代では、用量相関性のある飼料摂取量の低下があった。

検体摂取量；(親) 摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の表の通りであった。

投与用量 (ppm)	世 代	検体摂取量 (mg/kg/日)	
		雄	雌
25	F <sub>0</sub>	1.702	1.906
	F <sub>1</sub>	2.000	2.260
250	F <sub>0</sub>	16.39	18.56
	F <sub>1</sub>	19.89	22.46
2,500	F <sub>0</sub>	170.2	186.6
	F <sub>1</sub>	217.8	229.5

繁殖成績；(親) 交尾率、妊娠率、出産率及び妊娠期間の各繁殖成績は、対照群と同等であり、有意な差は認められなかった。

(児) 平均出産児数、性比、哺育0、4、21日生存率に、検体の投与による影響と考えられる変動は見られなかった。

肉眼的病理所見；(親) 2,500ppm群のF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代雌雄ほとんどの動物に、肝の腫大及び暗調化が見られた。その他の群に異常部位はみられなかった。

(児) 哺育0日から4日までに死亡した哺育児または哺育4日に淘汰された哺育児の剖検では、各投与群F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>世代の児動物の肝に、白色斑が見られ、発現頻度に用量相関性が認められ、検体投与による影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

しかし、哺育5日から21日までに死亡した哺育児または哺育21日以後の離乳児の剖検では、この肝の白色斑は2,500ppm群でのみ有意に高い頻度で観察され、低用量では縮小し、本病変の可逆性あるいは回復を示唆した。

臓器重量；（親）250ppm群F<sub>0</sub>世代の雌雄及びF<sub>1</sub>世代の雌に肝重量の増加が見られた。2,500ppm群のF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代雌雄に、肝及び腎重量の増加が見られた。その他の臓器重量の変動も散見されたが、投与に関係した変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；（親）2,500ppm群雌雄の各世代の肝にび慢性肝細胞腫大、胆汁うっ滞及び巣状肝細胞壊死が認められた。また、同群の腎には、限局性尿細管萎縮が認められた。その他の変化として、2,500ppm群の甲状腺に小胞上皮細胞腫大、250、2,500ppm群の副腎に皮質細胞腫大が認められたが、これらの変化は臓器重量の変動をとみなわないものであった。

（児）各投与群離乳児の肝にみられた白色斑は哺育0～4日では巣状肝細胞壊死ないし、肝線維化に対応するものであり、児動物の生育とともに線維化と、石灰沈着に変化していくものであった。

その他に、2,500ppm群雌雄のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>世代では肝の腫大が認められたが、親動物と同じび慢性肝細胞腫大に対応する変化であったことが組織学的に明らかとなった。

以上の結果により、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、250ppm以上の群の親動物に体重減少傾向、肝に白色斑がみられた。肝の白色斑は25ppm以上の群の児動物の肝にもみられ、用量相関性が認められた。最高投与量の2,500ppmでも親動物の繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。

ゆえに、親動物の繁殖能に関する最大無作用量は2,500ppm（雄 170.2～217.8mg/kg/日、雌 186.6～229.5mg/kg/日）と判断されるが、児動物に関しては明確な無作用量を得ることはできなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果:

世 代		親:F <sub>0</sub> 児:F <sub>1</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2</sub>			
投 与 量		対照群	25	250	2500	対照群	25	250	2500
動 物 数	雄	24	24	24	24	24	22	23	22
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
一般状態									
死亡率(%)	雄	4.2%	8.4%	4.2%	4.2%	0%	4.3%	0%	4.3%
	雌	0%	0%	0%	8.4%	0%	0%	4.3%	0%
体重変化 (0~19週)	雄				体重、体 重増加量 1週に高 11~19週 に低。			4~13週 に体重 低。 1.4~11 週に増 加量低	体重低。 2週以外 体重増 加量低。
	雌				1週に体 重、体重 増加量 高。			4~5週 に体重 低	体重低。
摂餌量の対照群との有意差 (数値は週を示す)	雄		↑ 4		↑ 11			↓ 3,4,6	↓ 1
	雌		↑ 11					♁ 1,2 ↓ 4	♂ 1,2,5 ↓ 4,6,7
臓器重量(絶対重量) (雌雄各10匹)	雄				脾 ◦ 肝、腎 ◦				肝 ◦
	雌			腎 ◦	肝、腎 ◦				肝 ◦ 副腎 ↓ 脾 ↓
動 物	肉眼的病理検査								
	肝暗調化	雄	0	0	0	21**	0	0	23**
		雌	0	0	0	19**	0	0	24**
	肝腫大	雄	0	0	0	23**	0	0	23**
	雌	0	0	0	22**	0	0	24**	
物	病理組織学的検査								
	び慢性肝細胞腫大	雄	0	0	1	24**	0	0	24**
		雌	0	0	0	23**	0	0	24**
	巣状肝細胞壊死	雄	0	0	0	6*	0	0	2
		雌	1	0	3	1	0	0	0
	胆汁うっ滞	雄	0	0	1	6*	0	0	20**
		雌	0	0	0	3	0	0	21**
	限局性尿管萎縮	雄	11	12	13	23**	20	18	17
	雌	2	5	5	10**	8	10	8	
甲状腺小胞細胞腫大	雄	0	0	0	23**	0	0	23**	
	雌	0	0	0	20**	0	0	24**	
副腎皮質細胞腫大	雄	5	6	11	12*	9	11	14	
	雌	1	2	8*	8*	5	5	9	
交尾率(%)	雄	95.8%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95.8%
	雌	95.8%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95.8%
妊娠率(%)		100%	100%	100%	95.7%	87.5%	87.5%	82.6%	95.7%
出産率(%)		100%	100%	100%	100%	95.2%	100%	94.7%	95.5%
妊娠期間(日)		22.2	22.3	22.3	22.1	22.2	22.2	22.2	22.1

注) Dunnett の t 検定 \* , † ↓ : < 0.05 \*\* , c : < 0.05

空欄は投与に関連する影響なし。

太枠内は報告書で指摘された変動。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果(続き):

世 代		親:F <sub>0</sub> 児:F <sub>1</sub>			親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2</sub>					
投与量		対照群	25	250	2500	対照群	25	250	2500	
児 動 物	平均出産児数	13.7	14.0	14.6	14.6	13.4	13.2	13.2	13.2	
	性 比	0.505	0.475	0.536	0.502	0.558	0.498	0.473*	0.498	
	哺育0日生存率(%)	95.6%	98.4%	97.2%	91.3%*	95.2%	98.0%	97.9%	99.4%*	
	哺育4日生存率(%)	91.9%	91.3%	97.9%	87.1%	99.0%	99.3%	98.8%	94.3%	
	哺育21日生存率(%)	84.1%	79.2%	84.9%	72.4%	100.0%	100.0%	100.0%	99.4%	
	児体重 (哺乳0,4,7,14,21日、各腹毎)	雄			0日に低。	0,4,14 21日に低。				全期間低。
		雌				0,4,14 21日に低。				4,14, 21日に低。
	一般状態	雄 雌								
	肉眼的病理検査(0~4日) 肝白色斑	雄	0	4	8*	26**	0	0	4*	31**
		雌	0	1	2	24**	0	1	5	28**
病理組織学的検査(0~4日) 肝巣状肝細胞壊死	雄	-	-	-	-	0	0	4	28**	
	雌	-	-	-	-	1	1	4	28**	
	雄	-	-	-	-	0	0	2	28**	
	雌	-	-	-	-	1	2	2	17	
肉眼的病理検査(5~27日) 肝白色斑	雄	0	0	1	7**	0	1	0	16**	
	雌	0	0	0	7**	0	0	0	11**	
	雄	0	0	0	17**	0	0	0	35**	
	雌	0	0	0	21**	0	0	0	34**	
病理組織学的検査(5~27日) び慢性肝細胞腫大	雄	0	0	6**	12**	0	0	5**	21**	
	雌	0	0	5**	10**	0	0	4**	16**	
	肝 線 維 化	雄	0	0	0	0	0	1	0	14*
	雌	0	0	0	0	0	0	0	11*	
	肝 石 灰 沈 着	雄	0	0	0	0	0	1	0	14*
	雌	0	0	0	0	0	0	0	10*	

注)Dunnett のt 検定 \* :<0.05 \*\*:<0.01

空欄は投与に関連する影響なし。

太枠内は報告書で指摘された変動。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② ラットを用いた繁殖試験

(資料 6-2)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

試験動物：SD系ラット (Crj : CD)、1群雌雄各24匹、投与開始時5週齢

投与期間：P世代；投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの19週間、

F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>離乳時までの19週間。

(1988年11月24日～1989年8月14日)

投与方法：検体を0、1、3、10ppm含有した飼料を自由に摂食させた。なお、飼料に添加する際アセトンに溶解して行った。

したがって、本試験では児動

物への無作用量を確認するために実施した。

方法及び試験項目：概要を下記の表にまとめた。

$$\text{雄交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雄動物数}}{\text{交配に用いた雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾を認めた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{正常分娩した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

妊娠期間＝交尾を確認した日から分娩完了までの日数

$$\text{平均産児数} = \frac{\text{総産児数}}{\text{正常出産雌数}}$$

$$\text{性別} = \frac{\text{雄児総数}}{\text{総出産児数}}$$

$$\text{哺育0日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育0日生存児数}}{\text{総出産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育4日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日生存児数}}{\text{哺育0日生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育21日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育21日生存児数}}{\text{哺育4日生存児数}} \times 100$$

病理学的検査；親動物は哺育児の離乳後、児動物は哺育4日までに死亡または哺育4日に選択されなかったF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>哺育児、F<sub>1</sub>親に選択されなかった離乳児とすべてのF<sub>2</sub>離乳児を剖検し肉眼的に検査した。

病理組織学的検査；全児動物の肝を保存した。哺育4日に選択されなかったF<sub>1</sub>哺育児及び、F<sub>1</sub>離乳児について、対照群及び高用量群（10ppm）から雌雄各5匹を任意に選択し、肝の病理組織学的検査を実施した。また、肉眼的に異常の認められた肝についても実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育(11週)	5週齢より投与開始	体重、餌を週1回測定
	交配(1~3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓及び精子で確認。(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠(3週) 出産		妊娠0、7、14、20日日体重、餌測定。 出産状況の観察 生存児数、死亡児数、 外表異常、性別、同腹生存児数、体重測定。
	哺育(3週)	出産後4日目各同腹児数を雄4匹、雌4匹、に調整	母動物の出産後0、7、14及び21日日体重、餌を測定。 0、4、21日に生存児数測定。 0、4、7、14、21日目に生存児の体重及び外表異常の検査。 なお、途中死亡及び4日目屠殺の新生児について肉眼的病理検査、肝病変の児の肝の組織学的検査。
F <sub>1</sub>	離乳	継代用の各群雌雄各24匹ずつ選抜。	親動物全例について肉眼的病理検査。 継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。 肝を固定保存、4日哺育児、離乳児の中から雌雄各5匹の肝の組織学的検査。
	生育(11週) 交配(3週) 妊娠(1日~3週)	} (F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)
	出産		
哺育(3週)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	
F <sub>2</sub>	離乳	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる。)	F <sub>1</sub> 親動物及びF <sub>1</sub> 児動物全例を屠殺し肉眼的病理検査。

結果：試験の結果を別表にまとめた。

一般状態及び死亡率；(親)(児)検体の投与に関連すると思われる異常及び死亡率の変動は認められなかった。

体重；全投与期間を通じて体重及び体重増加量にはいずれの投与群においても雌雄ともに対照群と比べて有意差は認められなかった。

飼料摂取量；飼料摂取量は、3及び10ppm投与群におけるF<sub>1</sub>世代の雄の投与第6週の値と10ppm投与群におけるF<sub>1</sub>世代の雌の投与第9週の値が有意に高かったが、検体投与に関連づけられる異常はいずれの投与群においても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検体摂取量；（親）摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の表の通りであった。

投与用量 (ppm)	世 代	検体摂取量 (mg/kg/日)	
		雄	雌
1	F <sub>0</sub>	0.0654	0.0741
	F <sub>1</sub>	0.0787	0.0867
3	F <sub>0</sub>	0.2009	0.2234
	F <sub>1</sub>	0.2369	0.2551
10	F <sub>0</sub>	0.660	0.749
	F <sub>1</sub>	0.815	0.868

繁殖成績；（親）交尾率、妊娠率、出産率及び妊娠期間の各繁殖成績は、対照群と同等であり、有意な差は認められなかった。

（児）平均出産児数、哺育0、4、21日生存率に検体の投与による影響と考えられる変動は見られなかった。性比には3ppm投与群のF<sub>2</sub>哺育児で有意に高い値が偶発的に認められたが、その他の投与群では対照群と比較して有意な差はなかった。

肉眼的病理所見；各投与群に異常部位はみられなかった。（児）哺育4日に淘汰された3ppm投与群の雌のF<sub>1</sub>哺育児1例で肝に軽微な白色斑が観察されたが、10ppmの投与群の哺育児あるいは離乳児には肝の白色斑は認められなかった。なお、哺育4日に淘汰された対照群の雄のF<sub>1</sub>哺育児1例では肝の暗調化が観察された。

F<sub>2</sub>哺育児及び離乳児に肝の肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；3ppm投与群の雌のF<sub>1</sub>哺育児に観察された1例の肝臓の白色斑は、巣状肝細胞壊死であることが判明した。しかし、10ppm投与群において無作為に選択され組織学的検査に供されたF<sub>1</sub>哺育児ならびにF<sub>2</sub>離乳児においては、肝の異常は全く観察されなかった。対照群の雄のF<sub>1</sub>哺育児に観察された肝の暗調化は、組織学的には肝細胞萎縮であることが判明した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

以上の結果により、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、何れの投与群においても親動物、児動物に一般状態、死亡、繁殖能への影響がみられなかった。また、最高投与量の10ppmでも児の肝への影響はみられなかった。

ゆえに、児動物の最大無作用量は10ppm（雄 0.660～0.815mg/kg/日、雌 0.749～0.868mg/kg/日）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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果:

世 代		親 : P				親 : F <sub>1</sub>				
投 与 量		対照群	1	3	10	対照群	1	3	10	
動 物 数	雄	27	27	27	27	24	24	24	24	
	雌	27	27	27	27	24	24	24	24	
親 動 物	一般状態									
	死 亡 率 (%)	雄	0	3.7	0	0	4.2	0	4.2	4.2
		雌	12.5	0	0	0	0	0	0	4.2
	体重変化 (g) (0~19週)	雄								
		雌								
	摂取量の対照群との有意差 (数値は週を示す)	雄							↑6	6
		雌								±10
	肉眼的病理検査									
	交 尾 率 (%)	雄	100	100	96.3	96.3	95.7	95.8	100	95.8
		雌	100	100	96.3	69.3	95.8	95.8	100	95.8
妊 娠 率 (%)		96.3	100	92.3	96.2	100	100	91.7	91.3	
出 産 率 (%)		92.3	92.6	100	100	95.7	100	100	95.2	
妊 娠 期 間 (日)		22.4	22.1	22.2	22.2	22.1	22.1	22.0	22.1	
児 動 物	平均出産児数		13.5	13.9	13.9	14.1	13.9	14.6	13.0	14.2
	性 比		0.461	0.507	0.486	0.489	0.462	0.487	0.544*	0.493
	哺育0日生存率 (%)		95.8	97.4	98.1	94.6	97.7	98.0	98.1	98.2
	哺育4日生存率 (%)		94.8	98.3	99.4	95.2	98.9	98.9	98.5	99.3
	哺育21日生存率 (%)		99.5	99.5	99.5	99.0	100.0	100.0	100.0	98.8
	児体重 (哺育0、4、7、 14、21日、各腹毎)	0日 雄								
		雌								
	一般状態									
	肉眼的病理検査 (0~4日)									
	肝暗調化	雄	1	0	0	0	0	0	0	0
雌		0	0	0	0	0	0	0	0	
肝白色斑	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	

注) Dunnett のt 検定 \* , ↑ ↓ : <0.05 \*\* , ± : <0.05 - : 実施せず  
空欄は投与に関連する影響なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果(続き):

世 代		親 : P				児 : F <sub>1</sub>			
		対照群	1	3	10	対照群	1	3	10
児  動 物	病理組織学的検査 (0~4日)								
	肝細胞萎縮	雄	0	—	—	0	—	—	—
		雌	1	—	—	0	—	—	—
	巣状肝細胞壊死	雄	0	—	0	0	—	—	—
		雌	0	—	1	0	—	—	—
	肉眼的病理検査 (5~27日)								
	肝白色斑	雄	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0
	肝暗調化	雄	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0
	病理組織学的検査 (21~27日)								
	巣状肝細胞壊死	雄	0	—	—	0	—	—	—
	雌	0	—	—	0	—	—	—	
細胞萎縮	雄	0	—	—	0	—	—	—	
	雌	0	—	—	0	—	—	—	

注)Dunnnett のt 検定 \* , ↑ ↓ : <0.05 \*\* , □ □ : <0.05 — : 実施せず  
空欄は投与に関連する影響なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ ラットにおける催奇形性試験

(資料 6-3)

試験機関： (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1987年

検体の純度： %

試験動物： SD系SPFラット (Crj:CD)、1群雌24匹、開始時約14週齢 (平均体重、雌258g)

方法： 検体を1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、10ml/kgの定容に30、300、1,000mg/kg/日の投与レベルで妊娠後6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与した。

なお、対照群に溶媒の1%カルボキシメチルセルロースを同様に投与した。妊娠の判定は、雌の膣垢像を観察し、発情前期の状態にある雌を雄と一晚同居させ、膣栓および膣垢中の精子のいずれかが認められた日を妊娠0日とした。

本試験の最高用量を1,000mg/kg/日とした。

試験項目：

親動物： 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0日、6～15日の毎日および20日に体重を測定した。妊娠20日目に解剖し、卵巢と子宮の状態を検査して、黄体数、着床数、胎児および胚の死亡吸収および生存胎児数を検査した。

生存胎児： 性別、体重及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の1/2の胎児については、骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：試験の結果を別表にまとめた。

親動物の1,000mg/kg/日投与群において、妊娠7日における体重増加量と妊娠6日から9日および6日から15日における飼料摂取量に、対照群と比較して有意な低値がみられた。胎児の奇形学的検査では、対照群を含む各群で骨格または内臓奇形が散見されたが、検体投与に関連した奇形はみられなかった。内臓変異として、腎盂拡張がいずれの群においても観察され、各投与群における出現頻度は対照群の値を上回っていた。ここでみられた腎盂拡張は腎乳頭が存在するもので、腎乳頭の消失している水腎症とは異なり、正常な腎の発達過程で観察されるものである。また、この腎盂拡張は片側性のものが優勢であり、この変異がみられた胎児を持つ腹の出現頻度には用量反応関係もみられなかったことから、この腎盂拡張の出現頻度の上昇は、検体の投与に関連したものではないと思われる。また、ここでみられた腎盂拡張は正常な腎の発達過程で観察されるものであり、この変異の出現頻度が上昇したことの毒性学的意味は明らかでない。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体における最大無作用量は300 mg/kg/日であった。また、最高投与量の1,000mg/kg/日を含め、いずれの投与群においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。  
結果：

投 与 群 (mg/kg/日)		対 照	30	300	1,000
1 群 当 り 動 物 数		24	24	24	24
親 動	一 般 状 態	-	-	-	-
	死 亡 数 (%)	0	0	0	1 (4.2%)
	摂 餌 量	-	-	-	妊娠6~9日、 6~15日に低
	体 重 変 化 (妊娠6~20日)	-	-	-	妊娠7日に増加 量低
妊 娠 数 (%)		22 (92%)	21 (88%)	23 (96%)	24 (100%)
物 着 床 所 見	検 査 親 動 物 数	22	21	23	22
	黄 体 数	13.9	14.7	15.1	15.2
	総 着 床 数 (%)	11.9 (85.6%)	13.9 (94.6%)	13.7 (90.7%)	13.3 (87.5%)
	生 存 胎 児 数 (%)	11.6 (83.5%)	12.9 (87.8%)	13.0 (86.1%)	12.7 (83.6%)
	死 亡 吸 収 胚 数 (%)	2.2 (15.8%)	*6.8 (46.3%)	5.1 (33.8%)	4.9 (32.2%)
胎 児 動 物	体 重 (mg) 雄	3509	3536	3568	3616
	雌	3296	3341	3371	3433
	性 比 (雄%)	54.5%	49.4%	50.5%	49.5%
	外 表 異 常				
	検 査 胎 児 数	255	271	299	279
	奇 形 胎 児 数	0	0	0	0
	骨 格 異 常				
	検 査 胎 児 数	134	142	156	144
	奇 形 胎 児 数 (%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.4%)
	胸椎椎体化骨核の 分離	0	0	1	0
	腰椎椎体化骨核の 分離	0	0	0	1
	肋骨の癒着	0	0	0	1
	変 異 胎 児 数 (%)	4 (3.0%)	2 (1.4%)	9 (5.8%)	7 (4.9%)
	腰肋骨	2	1	7	5
	第13肋骨の短小	2	1	1	1
	頸肋骨	0	0	1	0
	仙椎前椎骨数27個を 伴う14肋骨	0	0	0	1
	内 臓 異 常				
	検 査 胎 児 数	121	129	143	135
	奇 形 胎 児 数 (%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
小 眼 球 症	1	0	0	1	
内 臓 逆 位	0	1	0	0	
変 異 胎 児 数 (%)	20 (16.5%)	19 (14.7%)	20 (14.0%)	20 (14.8%)	
腎乳頭が存在する	3	11*	9	9	
軽度の腎盂拡張					
胸腺の頸部残留	17	6**	11	13	
左側脛動脈	0	1	1	0	
Y字状の第3脳室	1	0	0	0	

Fischer の直接確率計算法 \* : P<0.05 \*\* : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④ ウサギにおける催奇形性試験 (資料 6-4)

試験機関: (財) 残留農薬研究所  
[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: %

試験動物: 日本白色種ウサギ (KBL:JW)、1群雌18匹、開始時約26週齢 (平均体重、  
雌3.58kg)

方法: 検体を1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、5ml/kgの定  
容に30、150、750mg/kg/日の投与レベルで妊娠6日から18日目までの  
13日間、毎日1回経口投与した。

なお、対照群には溶媒の1%カルボキシメチルセルロースを同様に投  
与した。妊娠の判定は、人工受精法により交配を行った翌日を妊娠0日  
として起算した。交配は、1日あたり8匹の雌を用いて9日間にわたっ  
て行った。

本試験の最高用量を750mg/kg/日とした。

試験項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0日、6~18日の毎日、24Hおよ  
び27日に体重を測定した。妊娠27日目に解剖し、卵巢と子宮の状態を検  
査して、黄体数、着床数、胎児および胚の死亡吸収および生存胎児数を  
検査した。

生存胎児; 性別、体重及び外表異常の観察を行った。

全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後骨格標本を作製し、骨  
格奇形の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：試験の結果を別表にまとめた。

検体の母動物に対する影響は、30および150mg/kg投与群では何もみられなかった。750mg/kg投与群では、臨床所見として下痢、軟便あるいは白色ゼリー状の糞の排泄と飼料摂取量の著しい低下が投与期間中から投与終了後の期間にかけて4匹の雌に観察され、投与終了後にはこれらの雌のうちの1匹が死亡し、1匹が流産した。これらの変化は、その出現頻度や平均値に統計学的な差はみられないものの生物学的には意味のある変化であり、検体の投与に起因したものであると考えられた。検体の胎児に対する影響はいずれの投与群にも認められず、高用量群においても奇形の誘発はみられなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体における最大無作用量は150 mg/kg/日であった。また、最高投与量の750mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：

投 与 群 (mg/kg/口)		対 照	30	150	750
1 群 当 り 動 物 数		17	18	18	18
親 動 物	一 般 状 態	-	-	軟便または下痢 (1匹のみ)	軟便または下痢
	死 亡 数 (%)	0	0	0	1 (5.6%)
	損 傷 量	-	-	-	4 匹について著しい低下
	体 重 変 化 (妊娠0~27日)	-	-	-	-
妊 娠 数 (%)	13 (76%)	17 (94%)	18 (100%)	18 (100%)	
着 床 所 見	検 査 親 動 物 数	10	16	16	14
	黄 体 数	11.9	13.3	11.9	11.3
	総 着 床 数 (%)	9.5 (79.8%)	10.1 (75.9%)	8.1 (68.1%)	8.5 (75.2%)
	生 存 胎 児 数 (%)	8.4 (70.6%)	8.6 (64.7%)	6.9 (58.0%)	7.2 (63.7%)
	死 亡 吸 収 胎 数 (%)	18.4%	14.2%	14.8%	13.8%
胎 児 動 物	体 重 (mg) 雄	35.2	35.3	38.4	38.6
	雌	32.8	36.4	39.3	38.1
	性 比 (雄%)	50.0	55.8	45.0	49.5
	外 表 異 常				
	検 査 胎 児 数	84	138	111	101
	奇 形 胎 児 数 (%)	1 (1.2%)	2 (1.4%)	0	0
	頭 蓋 裂	0	1	0	0
	頭 頂 部 皮 膚 欠 損	1	0	0	0
	眼 瞼 開 存 症	1	1	0	0
	湾 曲 手	0	1	0	0
	骨 格 異 常				
	検 査 胎 児 数	84	138	111	101
	奇 形 胎 児 数 (%)	1 (1.2%)	5 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (1.0%)
	頭 頂 骨 分 離 または 亀 裂	0	2	2	1
	頭 骨 の 部 分 的 欠 損	0	1	0	0
	頭 骨 の 減 形 成	1	0	0	0
	胸 椎 の 椎 体 及 び 椎 弓 の 欠 損	0	0	1	0
	胸 骨 の 癒 合	0	1	0	0
	尾 椎 の 癒 合	0	1	0	0
	変 異 胎 児 数 (%)	20 (23.8%)	58 (42.0%)	28 (25.2%)	25 (24.8%)
胸 骨 の 非 対 称	1	1	0	0	
胸 骨 の 分 離	1	4	1	1	
13 肋 骨 を 伴 う 仙 椎 前 椎 骨 数 27 個	5	14	5	9	
腰 肋 骨	13	39*	22	15	
内 臓 異 常					
検 査 胎 児 数	84	138	111	101	
奇 形 胎 児 数 (%)	1 (1.2%)	3 (2.2%)	0	2 (2.0%)	
心 臓 肥 大	0	0	0	1	
心 室 中 隔 欠 損	1	1	0	2	
肺 動 脈 の 減 形 成	1	0	0	0	
迷 走 右 鎖 骨 下 動 脈	0	1	0	0	
肝 の 葉 の 減 形 成	0	1	0	0	
変 異 胎 児 数 (%)	2 (2.4%)	0	6 (5.4%)	2 (2.0%)	
胸 腺 の 頸 部 残 留	2	0	6	2	

Fischer の直接確率計算法 \* : P < 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤ ウサギにおける催奇形性試験 (資料6-5)

試験機関：ハイゼルトン・ラボラトリーズ・アメリカ社(米国)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度： %

試験動物：Hra:New Zealand White系SPF ウサギ、1群18匹、開始時約24週齢

(体重雌 3.086~3.875kg)

方法：検体を0.1%Tween80を含む0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、5ml/kgの定容に150、500、1,000mg/kg/日の投与レベルで妊娠後7日から19日までの13日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群には、溶媒を同様に投与した。妊娠の判定は交尾を観察した後、雌の外陰部に精液付着跡を確認し、妊娠0日として起算した。

本試験では1,000mg/kg/日とした。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、7、9、11、15、20、24および29日に体重を測定した。妊娠29日目に解剖して内臓異常の有無を肉眼的に観察し、卵巣と子宮の状態を検査して黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、初期吸収胚数、後期吸収胚数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。

全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後骨格標本を作製して骨格奇形の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：試験の結果を別表にまとめた。

親動物の1,000mg/kg投与群の妊娠7～9日の平均体重が対照に比較して有意に低かったので、検体投与による変化と考えられた。

検体の胎児に対する影響はいずれの投与群にも認められず、高用量群においても奇形の誘発はみられなかった。

以上の結果より、本剤の妊娠ウサギに投与したときの母体における最大無作用量は500mg/kg/日であった。また、最高投与量の1,000mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

投 与 群 (mg/kg/日)		対 照	150	500	1000	
1 群 当 り 動 物 数		18	18	18	18	
親 動 物	一 般 状 態	—	1頭、投与後下痢 (妊娠9~10日)	—	—	
	死 亡 数 (%)	2 (11%)	1 (6%)	0	1 (6%)	
	摂 餌 量	—	7~9日に低	—	0~2日、 0~7日に増	
	体 重 変 化 (妊娠0~29日)	—	—	—	投与7~9日 に体重減少	
	妊 娠 数 (%)	15 (83%)	16 (89%)	18 (100%)	16 (89%)	
	着 床 所 見	検 査 親 動 物	13	15	18	15
		黄 体 数	8.7	9.1	9.7	9.5
		総 着 床 数 (%)	7.0 (80.5%)	7.3 (80.2%)	8.0 (82.5%)	8.1 (85.3%)
		生 存 胎 児 数 (%)	5.8 (75%)	6.7 (86%)	7.6 (96%)*	6.7 (79%)
		初 期 吸 収 胚 数 (%)	1.1 (23%)	0.5 (13%)	0	1.2 (20%)
後 期 吸 収 胚 数 (%)		0.2 (2%)	0.1 (2%)	0.3 (4%)	0.1 (1%)	
死 亡 吸 収 胚 総 数 (%)		1.2 (25%)	0.7 (14%)	0.3 (4%)*	1.3 (21%)	
胎 児 動 物	体 重 (mg) 雄	44.4	44.9	41.9	44.9	
	雌	45.2	44.6	40.6	44.5	
	性 比 (雄%)	45%	49%	47%	42%	
	外 表 異 常					
	検 査 胎 児 数	75	100	138	101	
	変 異 胎 児 数 (%)	0	1 (1%)	0	0	
	眼 球 膨 張	0	1	0	0	
	皮 膚 弁	0	1	0	0	
	骨 格 異 常					
	検 査 胎 児 数	75	100	138	101	
	奇 形 胎 児 数 (%)	1 (1.3%)	4 (4%)	4 (2.9%)	4 (4%)	
	肋骨異常を伴う、また は伴わない脊椎異常	1	4	1	4	
	腰 椎 不 整 列	0	0	2	0	
	胸 骨 分 節 主 癒 合	0	1	0	0	
	分 岐 / 癒 合 肋 骨	0	0	1	0	
	変 異 胎 児 数 (%)	55 (73%)	76 (76%)	95 (69%)	61 (60%)	
	未 化 骨 舌 骨 体	0	1	5	2	
	舌 骨 翼 角	2	5	8	1	
	頭 蓋 骨 付 属 骨	0	0	1	1	
	24 仙 骨 前 椎 骨	1	0	0	0	
26 仙 骨 前 椎 骨	23	40	20	11		
未 化 骨 椎 体	0	1	0	0		
半 椎 体	0	0	0	1		

\*: P < 0.05 で統計的有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：（続き）

投 与 群 (mg/kg/日)		対 照	150	500	1000	
1 群 当 り 動 物 数		18	18	18	18	
胎 児 動 物 （ 続 き ）	変 異 胎 児 数					
	16未満の尾椎未化骨	1	6	5	0	
	脊椎上方過形成化骨部分	0	0	0	1	
	5 胸骨分節未化骨	2	1	6	9	
	6 胸骨分節未化骨	3	6	7	9	
	5, 6 胸骨分節2分化	1	1	0	2	
	胸骨の非対称化骨	0	3	0	0	
	小癒合を伴う胸骨非対称化骨	1	0	0	0	
	胸骨の小癒合	1	1	1	2	
	胸骨数7個	2	2	2	0	
	胸骨欠損	0	0	2	1	
	12片側完全肋骨	0	1	0	0	
	13完全肋骨	28	56	52	25	
	13不全肋骨	17	17	27	24	
	肋骨化骨阻害	0	0	0	1	
	踵骨未化骨	0	1	6	1	
	内臓異常					
	検 査 胎 児 数		75	100	138	101
奇 形 胎 児 数 (%)		0	3 (3%)	3 (2.2%)	0	
水 晶 体 白 濁		0	1	0	0	
食 道 後 鎖 骨 下 動 脈 /		0	0	1	0	
大 動 脈 弓						
大 動 脈 弓 離 断		0	0	1	0	
大 動 脈 弓 膨 張		0	1	0	0	
胆 嚢 無 発 生		0	1	0	0	
腎 無 発 生		0	0	1	0	
尿 管 欠 損		0	0	1	0	
変 異 胎 児 数 (%)		24 (32%)	13 (13%)	27 (20%)	22 (22%)	
脳 軟 化		1	0	0	0	
主 血 管 の 異 常		18	12	12	14	
肺 中 葉 の 小 形 化 / 欠 失		6	1	10	5	
肺 の 斑 点		2	0	1	1	
胆 嚢 肥 大		0	0	1	0	
胆 嚢 減 形 成		0	0	1	0	
腎 盤 空 洞 化 の 増 化		0	1	2	3	