

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

(インダーフロアブル)

- (1) 万一誤って飲み込んだ場合には、吐き出させ、安静にして直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、安静にして直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 散布の際は、保護眼鏡、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣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。

(デビュー乳剤)

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して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し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣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、うがいをするとともに洗眼すること。

2. 解毒法及び治療法

通常の方法では、その該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例

製造時、使用時において事故例の報告はない。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

Ⅷ. 毒 性

<毒性試験一覧表>

1. 原体

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 資料頁 |
|-------------|-------------------------------------|-------|-------------------------|---|--|--------------------------------------|---------------|------|
| 1 (GLP) | 原体の急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂ 6 ♀ 6 | 経口 | 1,000、2,000、3,000 4,000、5,000 | ♂ >5,000 ♀ >5,000 | (1994) | Ⅷ-6 |
| 2 (GLP) | 原体の急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂ 5 ♀ 5 | 経口 | 0、5,000 | ♂ >5,000 ♀ >5,000 | (1995) | Ⅷ-7 |
| 3 (GLP) | 原体の急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂ 6 ♀ 6 | 経皮 | 0、5,000 | ♂ >5,000 ♀ >5,000 | (1988) | Ⅷ-8 |
| 4 (GLP) | 原体の急性毒性 15日間観察 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | 吸入 (エアゾル) | 2.10 mg/L | ♂ >2.10 ♀ >2.10 | (1989) | Ⅷ-9 |
| 5 (GLP) | 原体の眼一次 刺激性 7日間観察 | ウサギ | ♂ 9 | 点眼 | 0.1 g | 刺激性なし | (1987) | Ⅷ-11 |
| 6 (GLP) | 原体の皮膚一次 刺激性 7日間観察 | ウサギ | ♂ 6 | 塗布 | 0.5 g | 刺激性なし | (1987) | Ⅷ-12 |
| 7 (GLP) | 原体の皮膚感受性 Buehler法 29日間観察 | モルモット | ♂ ♀ 10 (対照) ♂ ♀ 5 | 感作：0.4 mL (25%w/vアセトン溶液) 惹起：0.4 mL (20%w/vアセトン溶液) | | 陰 性 | (1988) | Ⅷ-13 |
| 8 (GLP) | 原体の皮膚感受性 Maximization法 24日間観察 | モルモット | ♀ 20 (対照) ♀ 10 | 皮内感作：0.05 mL (1.0%w/vアセトン溶液) 経皮感作：0.2 g (原末) 惹起：0.1 g (原末) | | 陰 性 | (1998) | Ⅷ-15 |
| 9 (GLP) | 原体の皮膚感受性 Maximization法 | モルモット | | 皮内感作：0.1 mL (10%w/vアセトン溶液) 経皮感作：0.8 mL (7.5%w/vアセトン溶液) 惹起：0.4 mL (10%w/vアセトン溶液) | | 陰性 | (1994) | Ⅷ-17 |
| 38 | 急性神経毒性 | | | | | | | Ⅷ-20 |
| 39 | 急性遅発性 神経毒性 | | | | | | | Ⅷ-22 |
| 10 (GLP) | 亜急性毒性 3ヵ月間 | ラット | ♂ 10 ♀ 10 | 飼料 混入 | 0、20、80、400、1,600 (ppm) ♂ : 0、1.3、5.1、25.3、 103.0 ♀ : 0、1.5、6.3、31.1、 123.9 | ♂ ♀ 20 (ppm) ♂ 1.3 ♀ 1.5 | (1988) | Ⅷ-23 |
| 11 (GLP) | 亜急性毒性 3ヵ月間 | マウス | ♂ 10 ♀ 10 | 飼料 混入 | 0、20、60、180、540 (ppm) ♂ : 0、3.8、11.1、 28.6、99.1 ♀ : 0、5.7、17.6、 50.4、139.2 | ♂ ♀ 60 (ppm) ♂ 11.1 ♀ 17.6 | (1988) | Ⅷ-29 |
| 12 (GLP) | 亜急性毒性 3ヵ月間 | イヌ | ♂ 4 ♀ 4 | 飼料 混入 | 0、30、100、400、 1,600 (ppm) ♂ : 0、0.97、3.30、 13.27、50.40 ♀ : 0、1.05、3.48、 13.98、53.27 | ♂ ♀ 100 (ppm) ♂ 3.30 ♀ 3.48 | (1988) | Ⅷ-33 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 資料頁 |
|-------------|--------------------------|------|------------|----------|--|--|---------------|-------------|
| 13 (GLP) | 亜急性毒性 4週間 | ラット | ♂6 ♀6 | 経皮 | 0、0.0625、0.25、1.0 | ♂♀1.0 | (1991) | VII- 38 |
| 40 | 21日間反復経皮 投与毒性 | | | | | | | VII- 40 |
| 41 | 90日間反復 吸入投与毒性 | | | | | | | VII- 41 |
| 42 | 反復経口投与 神経毒性 | | | | | | | VII- 42 |
| 43 | 反復投与 遅発性神経毒性 | | | | | | | VII- 43 |
| 14 (GLP) | 慢性毒性 52週間 | イヌ | ♂4 ♀4 | 飼料 混入 | 0、15、150、1,200 (ppm) ♂: 0、0.54、5.2、47.8 ♀: 0、0.62、5.2、46.4 | ♂♀150 (ppm) ♂5.2 ♀5.2 | (1990) | VII- 44 |
| 15 (GLP) | 慢性毒性/ 発がん性併合 104週間 | ラット | ♂70 ♀70 | 飼料 混入 | 0、8、80、800 (ppm) ♂: 0、0.31、3.03、30.62 ♀: 0、0.40、4.02、43.07 | ♂♀80(ppm) ♂3.03 ♀4.02 800ppm雄で 甲状腺腫瘍の 僅かな増加あり | (1990) | VII- 50 |
| 16 (GLP) | 慢性毒性/ 発がん性併合 104週間 | ラット | ♂60 | 飼料 混入 | 0、800、1,600 (ppm) ♂: 0、30.42、63.94 | ♂ <800(ppm) ♂ <30.42 1600ppmで 甲状腺腫瘍の 軽度な増加あり | (1991) | VII- 71 |
| 17 (GLP) | 発がん性 78週間 | マウス | ♂60 ♀60 | 飼料 混入 | ♂: 0、10、200、650 (ppm) ♀: 0、10、650、1,300 ♂: 0、1.28、26.3、85.3 ♀: 0、1.59、104.6、 208.8 | ♂♀10(ppm) ♂1.28 ♀1.59 1300ppm雌で 肝細胞腫瘍の 増加あり | (1991) | VII- 86 |
| 18 (GLP) | 繁殖 2世代 | ラット | ♂25 ♀25 | 飼料 混入 | 0、8、80、800 (ppm) ♂0.06-5.8-6.1-59.4 ♀0.06-0.7、61.3 6.4-6.9、66.4-68.0 | P: ♂6.1 ♀6.9 F1: ♂5.8 ♀6.4 | (1990) | VII- 101 |
| 19 (GLP) | 催奇形性 投与10日間 | ラット | ♀25 | 経口 | 0、30、75、150 | 母体: 30 胚・胎児: 30 催奇形性なし | (1988) | VII- 108 |
| 20 (GLP) | 催奇形性 投与13日間 | ウサギ | ♀21 | 経口 | 0、10、30、60 | 母体: 10 胚・胎児: 30 30mg/kg以下 で催奇形性なし | (1989) | VII- 113 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 資料頁 | | |
|--------------|---------------------------------------|---------------|------------|-----------------|---|------------------------------|---|--|--------|---------|
| 21* (GLP) | 催奇形性 投与13日間 | ウサギ | ♀ 21 | 経口 | 0, 15, 45 | 母体: 15 胚・胎児: 15 催奇形性なし | (2000) | VII-117 | | |
| 22 (GLP) | 変異原性 復帰変異 | サルモネラ菌 | — | <u>in vitro</u> | 0, 20, 50, 200, 500, 2,000 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | 陰性 | (1993) | VII-122 | | |
| 23 (GLP) | 変異原性 復帰変異 | 大腸菌 | — | <u>in vitro</u> | 0, 156.25, 312.5, 625, 1,250, 2,500, 5,000 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | 陰性 | (1994) | VII-124 | | |
| 24 (GLP) | 変異原性 遺伝子突然変異 | ハムスター 卵巣細胞 | — | <u>in vitro</u> | 直接: 0, 10, 20, 30, 40, 50 代謝: 45, 60 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 陰性 | (1988) | VII-126 | | |
| | | | | <u>in vitro</u> | 直接: 0, 20, 25, 30, 35, 40 代謝: 45, 50, 55, 60 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 陰性 | | | | |
| 25 (GLP) | 変異原性 染色体異常 | ハムスター 卵巣細胞 | — | <u>in vitro</u> | 0, 3, 5, 10, 20, 30 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 陰性 | (1990) | VII-130 | | |
| 26 (GLP) | 変異原性 染色体異常 | ラット | ♂ 5 ♀ 5 | <u>in vivo</u> | 0, 250, 1,250, 2,500 | 陰性 | (1988) | VII-133 | | |
| 27 (GLP) | 変異原性 Rec-Assay | 枯草菌 | — | <u>in vitro</u> | 0, 625, 1,250, 2,500, 5,000, 10,000, 20,000 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | 陰性 | (1995) | VII-135 | | |
| 28 (GLP) | 変異原性 不定期DNA合成 | ラット 肝細胞 | — | <u>in vitro</u> | 0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 15 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 陰性 | (1988) | VII-137 | | |
| 29 | 生体機能に及ぼす影響 | 中枢神経系 | 一般症状 | マウス | ♂ 5 ♀ 5 | 腹腔内 | 0, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 | 62.5 | (1995) | VII-139 |
| | | | 体温 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 5, 10, 20 | 影響なし | | |
| | | 呼吸循環器系 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 0.63, 1.25, 5, 10 (累積投与) | 0.63 | | | |
| | | | 瞳孔 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 5, 10, 20 | 影響なし | | |
| | | 自律神経系 | 摘出回腸 | モルモット | ♂ 5 | <u>in vitro</u> | $4 \times 10^{-7} \sim 4 \times 10^{-4}$ (g/mL) | 単独影響なし アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮あり 4×10^{-7} (g/mL) | | |
| | | | 消化器系 | ラット | ♂ 5 | 皮下 | 0, 25, 50, 100, 200, 400 | 影響なし 但し、用量依存的抑制傾向を認む | | |
| | | 血液系 | 溶血性 | ウサギ | ♂ 1 | <u>in vitro</u> | $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ (g/mL) | 影響なし | | |
| | | | 血液凝固 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 5, 10, 20 | 影響なし | | |
| 30 (GLP) | 甲状腺機能及び キリンの肝臓での クリアランス 13週間 | | | | | ♂ 8 (ppm) ♂ 1 | (1991) | VII-143 | | |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 資料頁 |
|--------------|------------------------------------|------|---------|------|-------------|---|------------|--------------------|
| 31 (GLP) | 肝臓における細胞増生及び酵素誘導 (実験1) 4日又は14日間 | | | | | 1,300ppmで細胞増殖・酵素誘導あり | | VII-152 VII-155 |
| | 肝臓における細胞増生及び酵素誘導 (実験2) 4日間又は4週間 | | | | | 無影響量 マウス ♀ 60 (ppm) ♀ 13.6 | | |
| 32* (GLP) | 妊娠後期の血清ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定 | | | | | 17βエストラジ ^o ール/プロゲ ^o ステロン比の上昇: 5.7 | | VII-162 |
| 33* (GLP) | 発情前期雌の血清ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定 | | | | | ♀ 80 (ppm) 5.49 | | VII-171 |

(注) * : 残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答資料

2. 代謝物

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 資料頁 |
|-------------|----------------|---------------|------------|----------|--|---------------------|------------|---------|
| 34 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂ 5 ♀ 5 | 経口 | 0, 5,000 | ♂♀ >5,000 | (1995) | VII-176 |
| 35 (GLP) | 急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂ 5 ♀ 5 | 経口 | 0, 5,000 | ♂♀ >5,000 | (1995) | VII-177 |
| 36 (GLP) | 変異原性 復帰変異 | サルモネラ菌 大腸菌 | — | in vitro | 0, 156.25, 312.5, 625, 1,250, 2,500, 5,000 (μg/プレート) | 陰性 | (1994) | VII-178 |
| 37 (GLP) | 変異原性 復帰変異 | サルモネラ菌 大腸菌 | — | in vitro | 直接: 0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 代謝: 0, 156.25, 312.5, 625, 1,250, 2,500, 5,000 (μg/プレート) | 陰性 | (1994) | VII-180 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 製剤

| 資料 No. | 試験の種類・期間 | 供試生物 | 1群当り供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50値 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 資料頁 |
|----------------|--|-------|-----------------------|---------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|
| 1-1,2 (GLP) | 22%フロアブルの 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂ 10 ♀ 6 | 経口 | ♂ : 0, 2,000, 5,000 ♀ : 0, 5,000 | ♂ >5,000 ♀ >5,000 | (1988) | VII- 183 |
| 2 (GLP) | 22%フロアブルの 急性毒性 14日間観察 | マウス | ♂ 5 ♀ 5 | 経口 | 0, 5,000 | ♂ >5,000 ♀ >5,000 | (1995) | VII- 184 |
| 3-1,2 (GLP) | 22%フロアブルの 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂ 6 ♀ 6 | 経皮 | ♂ : 0, 5,000 ♀ : 5,000 | ♂ >5,000 ♀ >5,000 | (1988) | VII- 185 |
| 4 (GLP) | 22%フロアブルの 急性毒性 14日間観察 | ラット | ♂ 10 ♀ 10 | 吸入 (エアゾール) | 1.2, 2.1 mg/L | ♂ >2.1 ♀ >2.1 | (1988) | VII- 186 |
| 5 (GLP) | 22%フロアブルの 眼一次刺激性 7日間観察 | ウサギ | ♂ 9 | 点眼 | 0.1 mL | 刺激性なし | (1987) | VII- 188 |
| 6 (GLP) | 22%フロアブルの 皮膚一次刺激性 7日間観察 | ウサギ | ♂ 6 | 塗布 | 0.5 mL | 刺激性なし | (1988) | VII- 189 |
| 7 (GLP) | 22%フロアブルの 皮膚感作性 Buehler法 31日間観察 | モルモット | ♂♀ 10 (対照) ♂♀ 5 | | 感作 : 0.4 mL 惹起 : 0.4 mL | 陰 性 | (1988) | VII- 190 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(1) 急性経口毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1994年

検体の純度:

試験動物: Crl:CD BRラット (雄約50日齢、雌約60日齢)
体重; 雄 187~237g、雌 185~210g 1群雌雄各6匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、経口投与した。
投与前に一夜絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7日及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

| 投与方法 | 経口 |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 1,000、2,000、3,000、4,000、5,000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄共に >5,000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 開始: 4日後 終了: 5日後 |
| 症状発現時間及び消失時間 | 発現: 2時間後 消失: 10日後 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 4,000 雌 3,000 |

雌の全群及び雄の1,000mg/kgを除く群で、検体に関連ある症状として糞の白色物質混入、糞量減少、軟便、無糞、運動失調、流涙、活動性低下、流涎、鼻口部の褐色/赤色の汚れ及び湾曲姿勢が認められた。

体重増加量は全群雌雄ともに過去の対照データよりも低く、雄で用量に伴う減少が認められた。

生存動物の剖検では肉眼的変化は認められなかった。死亡動物の剖検において、胃の黄色固形/液状内容物、胃粘膜の赤色化及び副腎の赤色化ないし腫大が認められた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス (6週齢)

体重；雄 24.2～26.0g、雌 19.7～22.3g 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5%CMC Na水溶液に懸濁し、経口投与した。投与前に18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経口 |
|-------------------------------|-------------|
| 投与量 (mg/kg) | 0、5,000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄共に >5,000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間及び消失時間 | 症状なし |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 死亡例なし |

一般状態観察及び剖検では、検体に起因する変化は認められなかった。体重では、投与後2及び3日に5000mg/kg群雄に有意な体重増加抑制が認められた。

一方、雌では体重に有意な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD BRラット（約50日齢）、体重；雄 177～207g 雌 167～183g
1群雌雄各6匹（対照群は雄5匹、雌6匹）

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.85%食塩水で湿らせ、刈毛した無傷皮膚に直接塗布し、不浸透性のカバーで覆った。24時間後に適用部位を水で濡らしたペーパータオルで拭いた。なお、対照群には0.85%食塩水を塗布した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験期間中、皮膚刺激性を Draize法 により評価した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経皮 |
|-------------------------------|-------------|
| 投与量 (mg/kg) | 0、5,000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄共に >5,000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間及び消失時間 | 症状なし |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 死亡例なし |

投与に関連のある死亡や毒性症状は認められなかった。
投与動物の体重に投与の影響は認められなかった。
適用期間を通じて皮膚に紅斑や浮腫は認められなかった。
剖検では肉眼的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④ ラットにおける4時間急性吸入毒性試験

(資料 No.4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系ラット (雄: 約47日齢、雌: 約54日齢)
体重; 雄 193~215g 雌 182~193g、1群雌雄各5匹

試験期間: 15日間観察

方法: エアゾール発生装置を用いて検体のエアゾールを発生させ、4時間鼻部を暴露させた。
なお、2.10mg/Lは本試験で用いた手法で得られる「ラットの呼吸に適する」最高致達濃度であった。

実際濃度: 2.10mg/L

グラスファイバーフィルターに捕集した一定量の空気について重量学的に求めた。

暴露条件:

| | |
|-------------------------|----------------|
| 実際濃度 (mg/L) | 2.10 |
| 粒子径分布 (%) ¹⁾ | |
| 4.6< (μm) | 100 |
| 3.6< | 18.6 |
| 2.13< | 9.85 |
| 1.6< | 6.6 |
| 1.06< | 4.75 |
| 0.715< | 2.95 |
| 0.325< | 1.75 |
| 空気力学的中位径 (μm) | 10.7 |
| チャンバー容積 (L) | 1 |
| チャンバー内通気量(L/分) | 1.7/動物 |
| 暴露条件 | エアゾール、4時間、鼻部暴露 |

1) カスケードインパクターにより、2回測定した平均

試験項目: 暴露中及び暴露後15日間、一般状態及び生死を観察した。体重は暴露前、暴露後8及び15日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肺、気管及び咽頭は必ず含めて肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：

| 投 与 方 法 | 吸 入 |
|-------------------------------|---------------|
| 暴露濃度 (mg/L) | 2.10 |
| LC ₅₀ (mg/L) | 雌雄共に >2.10 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間及び消失時間 | 発現：暴露中 消失：3日後 |
| 死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L) | 死亡例なし |

暴露中に雌雄両方で僅かな興奮状態が認められた。暴露後に認められた無関心、前屈み姿勢、努力性呼吸、立毛及び血涙は3日目には全て消失した。各週体重値に著変はなく、投与の影響を示す変化は認められなかった。剖検所見では、投与の影響を示す肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

① ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No.5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ（約12週齢）、体重；2.5～3.1kg
1群雄9匹

試験期間：7日間観察

方法：検体 0.1g を左眼の角膜表面に投与し、3匹は適用後20～30秒に約60秒間蒸留水で洗浄した。残り6匹についてはすぐに洗眼せず投与後24時間に両眼を洗浄した。右眼は無処理対照とした。

観察項目：投与後24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察された刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

| 項目 | | 最高 評点 | 投与後時間 | | | |
|----------------|----|----------|-------|------|------|-----|
| | | | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 7日 |
| 非洗眼群 (6匹平均) | 角膜 | 80 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 虹彩 | 10 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 結膜 | 20 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 合計 | 110 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 洗眼群 (3匹平均) | 角膜 | 80 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 虹彩 | 10 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 結膜 | 20 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 合計 | 110 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

(注) 表中の数値は、Draize法による評価点である。

洗眼群及び非洗眼群ともにいずれの観察時点においても眼の変化は認められなかった。

以上の結果から、フェンブコナゾール原体はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ（約12週齢）、体重；3,100～3,200g
1群雄6匹

試験期間：7日間観察

方法：検体0.5gを0.85%食塩水1.0mLと混合してペースト状とし、刈毛した動物の背中の無傷皮膚（2インチ平方）に塗布した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水に濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了後1、24、48、72時間及び7日に塗布部分の刺激性反応（紅斑・痂皮・浮腫）の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

| 項目 | 最高 評点 | 投与後時間 | | | | |
|---------------|----------|-------|------|------|------|-----|
| | | 1時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 7日 |
| 紅斑・痂皮 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 浮腫 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 合計 (皮膚刺激率) | 8 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

(注) 表中の数値はDraize法による評価点であり、かつ6匹の平均値である。

観察期間を通じていずれの動物においても皮膚刺激性反応（紅斑、浮腫等）は認められなかった。

以上の結果から、フェンブコナゾール原体はウサギの皮膚に対して刺激性がないと思われる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.7)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：ハートレー系モルモット（約5週齢）、体重；335～453g
1群雌雄各10匹（対照群は1群雌雄各5匹）

試験期間：29日間（惹起後24及び48時間観察）

方法：Buehler法

感作；検体の25%W/Vアセトン溶液 0.4mL をしみこませたパッチ（20×20mm）を、剃毛したモルモットの背部皮膚に1日6時間、3週間にわたって週1回（木曜日）、計3回適用した。塗布終了後、皮膚に残った検体は微温湯で濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。

一方、陽性対照群には、1600ppm 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(DNCB)の80%エタノール溶液を用いた。

惹起；最終感作2週間後に、検体の20%W/Vアセトン溶液 0.4mL を感作時に適用したのと異なる皮膚部位に6時間適用した。惹起適用の19～22時間後に動物の背部を脱毛した。

なお、陰性対照群には検体の20%W/Vアセトン溶液及び 800ppm DNCB のアセトン溶液を、また陽性対照群には DNCB のみを適用した。

観察項目：惹起適用24及び48時間後に、適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察した。Ritz and Buehler法による紅斑反応の採点基準は以下のとおり

| 採点 | 紅斑反応 |
|--------|----------------------|
| 0 | 反応なし |
| ±(0.5) | 軽度な斑状の紅斑 |
| 1 | 軽度な融合した紅斑又は中等度の斑状の紅斑 |
| 2 | 中等度の紅斑 |
| 3 | 強度の紅斑 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：観察した紅斑反応の採点は以下の表のとおりである。

| 感作処理 | 惹起処理 | 惹起適用後 | | 最大発生頻度 |
|----------------|----------------|-------------|-------------|---------|
| | | 24時間 | 48時間 | |
| 対 照 (無感作) | DNCB | 0.2 (0/10) | 0.1 (0/10) | (0/10) |
| | 検体 (20%W/V) | 0.2 (1/10) | 0.2 (0/10) | (1/10) |
| 検体 (25%W/V) | 検体 (20%W/V) | 0.2 (0/20) | 0.1 (0/20) | (0/20) |
| 陽性対照 (DNCB) | 陽性対照 (DNCB) | 1.8 (10/10) | 1.6 (10/10) | (10/10) |

(注) 表中の点数は平均値である。

() : 採点1以上の紅斑が観察された動物数/検査動物数

検体で感作及び惹起を行った動物では紅斑は観察されなかった。
対照群では検体惹起後に10例中1例に紅斑反応が観察されたが、DNCB惹起後では紅斑反応は観察されなかった。
一方、陽性対照群では紅斑が100%の発生頻度で観察された。

以上の結果から、フェンブコナゾール原体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.8)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1998年

検体の純度：

試験動物：ハートレー系モルモット（6週齢）、体重；302～386g
1群雌20匹（対照群は1群雌10匹）

試験期間：24日間（惹起後24及び48時間観察）

方法：Maximization法

皮内感作；検体感作群では投与前日に剃毛した動物の背部皮膚（20×40mm）に以下の3種類の調製液 0.05mL を左右各1カ所ずつに皮内投与した。

① 蒸留水とFCAのエマルジョン

② 1.0%w/vアセトン溶液

③ 1.0%w/vアセトン溶液とFCAのエマルジョン

陽性物質感作群では、検体にかえてDNCBの 0.1%w/v 80%エタノール溶液を用いた。

一方、陰性対照群では蒸留水とFCAのエマルジョンを用いた。

経皮感作；皮内感作後7日目に再度剃毛した。次いで、起炎剤を24時間塗布後、検体原末0.2g をしみこませたパッチ（20×40mm）を、動物の背部皮膚に48時間、閉塞貼付した。

陽性物質感作群では、検体にかえてDNCBの 1.0%w/v 80%エタノール溶液 0.2 mL を用いた。

一方、陰性対照群では検体及び陽性物質でそれぞれ80%エタノール溶液及びアセトンを用いた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

惹起；感作2週間後に、検体原末0.1gを右腹側部（50×50mm）に24時間、閉塞貼付した。惹起適用の2～3時間後に動物の右腹側部を脱毛した。
陽性物質感作群では、検体にかえてDNCBの 0.1%w/v 80%エタノール溶液0.1 mLを用いた。
一方、陰性対照群では検体及び陽性物質でそれぞれ検体原末 0.1 g及びDNCBの 0.1%w/v 80%エタノール溶液0.1 mLを用いた。

観察項目：惹起適用24及び48時間後に、適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察した。Magnusson による皮膚反応の判定基準は以下のとおり

| 評 点 | 紅 斑 反 応 |
|-----|------------|
| 0 | 肉眼的変化なし |
| 1 | 軽度又はまだらな紅斑 |
| 2 | 中等度の紅斑 |
| 3 | 強度の紅斑及び浮腫 |

感作率（%）は以下のとおり算出し、30%以上の場合、皮膚感作性を陽性と評価した。

$$\text{感作率（\%）} = \frac{\text{陽性動物数}}{\text{検査動物数}} \times 100$$

結果：観察した皮膚反応の評点及び感作率は以下の表のとおりである。

| 皮内感作 | 経皮感作 | 惹起処理 | 惹起適用後 | | 感作率 (%) |
|---------------------|---------------------|---------------------|-------|------|------------|
| | | | 24時間 | 48時間 | |
| FCAエマルジョン | 80%エタノール | 0.1% DNCB | 0 | 0 | 0 |
| FCAエマルジョン | アセトン | 検体原末 | 0 | 0 | 0 |
| 検体(1.0%) | 検体原末 | 検体原末 | 0 | 0 | 0 |
| 陽性物質 (0.1% DNCB) | 陽性物質 (1.0% DNCB) | 陽性物質 (0.1% DNCB) | 3 | 3 | 100 |

(注) 表中の点数は平均値である。

検体で皮内・経皮感作及び惹起を行った動物では、いずれの観察時期にも全例に皮膚反応は認められなかった。
さらに、対照群についても全例に皮膚反応は認められなかった。
一方、陽性物質群ではいずれの観察時にも評点3の浮腫を伴う強度の紅斑が全例にみられたことから、本試験が適正な実験条件で実施されたことが、確認された。

以上の結果から、フェンブコナゾール原体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 9)

試験機関：米国 ローム・アント・ハース・カンパニー
[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度： 97.1%

試験動物： ハートレー系モルモット(体重 346~617g) 1群 雄雌各 9~10 匹ずつ

試験期間： 48 時間観察

方法： Magnusson 及び Kligman の Maximization 法によって行った。

感 作： 試験 1 日に、背部皮膚を刈毛し、それぞれ 3 ヶ所計 6 ヶ所に皮内感作した。試験 6 日に皮内感作部位をきれいに剃毛し、検体 7.5%アセトン（またはジエチルフタレート）溶液 0.8mL をパッチに含ませて 24 時間の経皮感作を行った。

| 試験群 | | 検体感作群 | | 対照感作群 | |
|------|-------|-----------------------|-------|----------------|-------|
| 皮内感作 | (1) | 50%FCA/滅菌水 | 0.1mL | 50%FCA/滅菌水 | 0.1mL |
| | (2) | 10%の検体/アセトン溶液 | 0.1mL | アセトン | 0.1mL |
| | (3) | 7.5%の検体アセトン溶液/ FCA 溶液 | 0.1mL | 7.5%のアセトン/ FCA | 0.1mL |
| 経皮感作 | 各感作部位 | 7.5%検体アセトン溶液(w/v) | 0.8mL | アセトン | 0.8mL |

FCA：フロインド完全アジュバンド（滅菌水と 1:1 の割合で調製した）。

誘 発： 試験 20 日に、経皮感作と同様に、検体 10%アセトン（またはジエチルフタレート）溶液 0.4mL を、パッチに含ませて試験群及び対照群の動物の体幹に塗布した。なお、陽性対照については、当該試験機関で行った既知感作物質検出能結果で確認した。

観 察 項 目： 誘発 24 並びに 48 時間後に適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。また一般状態は毎日観察した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果： 下表に誘発時に認められた皮膚反応を示す。

| 群 | 感作 | 誘発 | 供試動物数 | 感作反応動物数 | | | | | | | | 陽性率 | | |
|------|----------------------|---------------|-------|---------|---|---|---|------|--------|---|---|-----|------|------|
| | | | | 24時間 | | | | 48時間 | | | | | | |
| | | | | 皮膚反応評点 | | | | 平均 | 皮膚反応評点 | | | | 平均 | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 平均 | 0 | 1 | 2 | 3 | 平均 | | | | | |
| 検体 | 検体 7.5%皮内感作、7.5%経皮感作 | 検体 1 0%アセトン溶液 | 20 | 18 | 2 | 0 | 0 | 0.1 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0.0 | 2/20 |
| | 検体 7.5%皮内感作、7.5%経皮感作 | アセトン | 20 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0.5 | 19 | 1 | 0 | 0 | 0.05 | 4/20 |
| 溶媒対照 | アセトン | 検体 1 0%アセトン溶液 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |
| | アセトン | アセトン | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0.1 | 1/10 |
| 陰性対照 | なし | 検体 1 0%アセトン溶液 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |
| | なし | アセトン | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |
| 再誘発 | | | | | | | | | | | | | | |
| 検体 | 検体 7.5%皮内感作、7.5%経皮感作 | 検体 1 0%DEP溶液 | 20 | 17 | 3 | 0 | 0 | 0.15 | 18 | 2 | 0 | 0 | 0.1 | 2/20 |
| | 検体 7.5%皮内感作、7.5%経皮感作 | DEP | 20 | 16 | 4 | 0 | 0 | 0.2 | 17 | 3 | 0 | 0 | 0.15 | 3/20 |
| 溶媒対照 | DEP | 検体 1 0%DEP溶液 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |
| | DEP | DEP | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0.1 | 1/10 |

DEP: ジェチルフタレート

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 群 | | | 供試動物数 | 感 作 反 応 動 物 数 | | | | | | 陽性率 | | | | |
|----------|----|---------------------|-------|---------------|---|---|-------|----|--------|-----|---|----|----|------|
| | | | | 24 時間 | | | 48 時間 | | | | | | | |
| | | | | 皮膚反応評点 | | | | 平均 | 皮膚反応評点 | | | | 平均 | |
| 感作 | 誘発 | | 0 | 1 | 2 | 3 | 平均 | 0 | 1 | 2 | 3 | 平均 | | |
| 陰性 対照 | なし | 検体 1 0%DEP 溶液 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |
| | なし | DEP | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/10 |

当該試験機関で行った HCA（ヘキシルシンナムアルデヒド）による感作物質検出能確認試験結果は 100%陽性であった。

検体処理群において 10 から 16%の皮膚感作性反応が認められ、陽性対照群においては全動物に明瞭な皮膚感作性反応が認められた。

以上の結果により、本剤の皮膚感作性は陰性であると考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料 No. 38)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2016年)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 No.39)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2016年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

| | |
|--|--|
| | |
| | |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(6) 亜急性毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(資料 No.10)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：CrI：CD(SD)BR 系ラット、1群雌雄各10匹、開始時約6週齢

試験期間：3ヵ月間（1987年3月26日～1987年6月30日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として0、20、80、400及び1,600ppmの濃度で飼料に混入し3ヵ月間にわたって自由に摂食させた。検体混入した飼料は2週間に1回調製した。

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観察した。

いずれの投与群でも死亡は発現せず、全身毒性を示唆する所見は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前から週1回全生存動物の体重を測定した。

1,600ppm投与群において、雄では投与1～10週に、雌では試験期間を通じて対照群に対して有意な体重減少が認められ、この体重減少は雌雄共に投与1週で最も顕著であった。

400ppm以下の投与群の体重は、試験期間を通じて対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の有意な減少が、1,600ppm投与群の雄で投与1～8週（8～29%）、雌で投与1～9週（11～36%、投与5週は有意差なし）に認められた。食餌効率の減少が1,600ppm投与群雌雄で投与1週に認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 20 | 80 | 400 | 1,600 |
|----------------------|---|-----|-----|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 1.3 | 5.1 | 25.3 | 103.0 |
| | 雌 | 1.5 | 6.3 | 31.1 | 123.9 |

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象とし、腹部大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | 雄 | 雌 |
|-----------|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | 80 | 1,600 |
| 赤血球数 | | ↑ 107 |
| ヘマトクリット値 | ↑ 107 | |
| 血小板数 | | ↑ 114 |
| MCV | ↑ 104 | ↓ 96 |
| MCH | | ↓ 95 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率（%）を表したもの。
分散分析、Least Square Means 及び
Dunnett の t 検定（↑ ↓ ; P<0.05）

1,600ppm投与群雌に赤血球数及び血小板数の増加並びにMCV及び MCH の減少がみられたが、これらの変化の程度では、これらの所見の毒性学的意義がはっきりしないことから、投与に関連したものとは考えられない。

いずれの投与群の雌雄でも血液学的検査項目に投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、カルシウム、無機リン、ビリルビン、尿素窒素（BUN）、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、GGT

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | 雌 |
|-----------|-------|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | 80 | 1,600 | 1,600 |
| アルブミン | | | ↓ 81 |
| グロブリン | | | ↑ 109 |
| A/G比 | ↑ 133 | | ↓ 70 |
| トリグリセリド | | ↓ 39 | |
| コレステロール | | | ↑ 171 |
| BUN | | | ↑ 130 |
| GGT | | | ↑ * |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率（%）を表したもの。

分散分析、Least Square Means及びDunnett の t 検定(↑ ↓;P<0.05)

*：対照群の値が 0.0 である。

検体投与に関連のある変化として、1,600ppm投与群において雌でGGTの増加が、雌雄でトリグリセリドの減少（雄で有意）及びコレステロールの増加（雌で有意）が認められた。1,600ppm投与群雌で認められたアルブミン、グロブリン及びA/G比の有意な変動は、体重及び摂餌量の減少に伴う二次的な変化と考えられた。1,600ppm投与群雌でBUNの増加が認められたが、増加の程度は僅か**であり、腎に病理組織学的変化がないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

**—申請者は1,600ppm投与群雄のBUNの対照群に対する変動率が、126%で統計学的有意差がないことから、雌のBUNの増加の程度は僅かであると判断した。

尿 検 査；投与12週に全生存動物を対象として採取した新鮮尿について、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血
色調／透明度及び尿沈渣の顕微鏡の検査

いずれの投与群でも尿検査項目に投与に関連した変化は認められなかった。

眼科的検査；投与開始前及び投与11週に全生存動物を間接検眼鏡で検査した。

検体に関連のある眼の異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、脳、肝、腎、副腎、精巣、卵巣、心の重量を測定し、体重比も算出した。ただし、剖検中に一時停電が発生したため、8匹の動物については測定できなかった（対照雌雄各1例、20ppm雄1例、40ppm雄1例、400ppm雄2例、1,600ppm雌2例）。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | 雌 | |
|-----------|------|-------|-------|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 400 | 1,600 | 400 | 1,600 |
| 最 終 体 重 | | | | | ↓ 83 |
| 脳 | 対体重比 | | | | ↑ 116 |
| 肝 | 絶対重量 | | | | ↑ 141 |
| | 対体重比 | ↑ 111 | ↑ 148 | ↑ 118 | ↑ 168 |
| 腎 | 対体重比 | | | | ↑ 122 |
| 副 腎 | 対体重比 | | | | ↑ 140 |
| 卵 巣 | 絶対重量 | | | | ↑ 124 |
| | 対体重比 | | | | ↑ 148 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率（%）を表したもの。
分散分析、Least Square Means
及び Dunnett の t 検定（↑↓；P<0.05）

検体投与に関連のある変化として、肝の対体重比の増加が400及び1,600ppm投与群雌雄で認められた。1,600ppm投与群雌で認められた腎及び脳の対体重比の増加は最終体重の減少による二次的な変化と考えられた。1,600ppm投与群の卵巣重量の増加は顕微鏡検査で変化が全く認められないことから、毒性学的意義が疑わしく、投与との関連性があるとは考えられなかった。また、副腎の重量及び対体重比が、1,600ppm投与群雄で統計学的に有意ではないが減少したのに対して雌では対体重比のみが有意に増加した。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

1,600ppm投与群雌雄で肝の小葉構造明瞭化の発生頻度が増加し、（雄：対照群の3/10に対して6/10、雌：対照群の0/10に対して7/10）さらに、雌10例中4例では肝の暗褐色化も認められた。

それ以外の所見は実験用の若齢成熟ラットに自然発生する種類であり、その種類、発生頻度あるいは程度に投与の影響があったとは考えられなかった。

病理組織学的検査；対照群及び1,600ppm 投与群の全生存動物を対象として投与終了時の以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。また、肉眼的病変部、肺、肝、腎、精巣、卵巣、副腎及び甲状腺については20、80及び400ppm投与群の全生存動物を加えて検査を行った。

肉眼的病変部及び腫瘤、皮膚、脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺、気管、心（及び冠状血管）、胸骨、大腿骨、骨髄（大腿骨及び胸骨）、唾液腺、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（体部及び頸部）、腔、前立腺、精嚢及び凝固腺、乳腺、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リッパ節（腸間膜及び下顎）、末梢神経、脊髄（頸部）、眼球、大動脈

検体投与に関連のある組織学的変化を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-----------|----------|---------|----|----|-----|-------|----|----|----|-----|-------|---|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 20 | 80 | 400 | 1,600 | 0 | 20 | 80 | 400 | 1,600 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 肝 | 小葉 | 軽微 | 0 | 0 | 1 | 8 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 | |
| | 中心性 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 | 1 | 7 | |
| | 肝細胞 | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 肥大 | 合計 | 0 | 0 | 1 | 9 | 10 | 0 | 0 | 6 | 10 | |
| | | 小葉中心帯壊死 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肝細胞 | 小葉中心性／ | 0 | 0 | 3 | 4 | 6 | 0 | 0 | 0 | 7 | 3 |
| | 空胞化 | 小葉中間性 | | | | | | | | | | |
| | 多発性 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | |
| | 門脈周囲／ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | |
| | 小葉周辺帯 | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺 | ろ胞上皮細胞肥大 | 4 | 0 | 1 | 9 | 8 | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 | |

表中の数値は、所見の見られた動物数を示す。

検体投与に関連のある変化として、肝細胞肥大ないし小葉中心性／小葉中間性空胞化が、80ppm投与群雄並びに400及び1,600ppm投与群雌雄で認められた。肝細胞肥大は主に小葉中心性で認められ、肥大した細胞は膨化し、濃い好酸性の細胞質が大量に存在し、さらに一部の細胞では核も肥大し濃い塩基性を呈していた。また、肝細胞肥大に伴って小葉中心性及び小葉中間性の肝細胞空胞化が様々な程度で認められた。

400ppm投与群雄2例では、小葉中心性の肥大した肝細胞の一部に軽微な壊死が認められた。400及び1,600ppm 投与群雌雄で認められた甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大（大型化）は肝の変化に伴う二次的な変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

その他の全ての組織学的所見は、実験用の若齢成熟ラットに自然発生する種類であり、その種類、発生頻度あるいは程度に投与の影響があったとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する3ヵ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験の影響として、80ppm以上の投与群に肝細胞の肥大ないし空胞化が、400ppm以上の投与群に肝の重量の増加及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生頻度の増加が、また、1,600ppm投与群で体重及び摂餌量の減少、GGT、コレステロールの増加及びトリグリセリドの減少並びに肝の小葉構造の明瞭化及び暗褐色化が認められたので、無毒性量は雌雄とも20 ppm（雄；1.3 mg/kg/day、雌；1.5 mg/kg/day）であると判断される。

なお、雌では肝細胞の肥大ないし空胞化が400ppm以上の投与群にみられ、80ppm投与群で検体投与に関連した変化が何も認められなかったことから、雌の無毒性量は80 ppm（6.3 mg/kg/day）であると申請者は判断する。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(資料 No.11)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：CRL：CD-1(ICR)BR系マウス、1群雌雄各10匹、開始時約6週齢

試験期間：3ヵ月間（1987年3月20日～1987年6月23日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として0、20、60、180及び540ppmの濃度で飼料に混入して3ヵ月間にわたって自由に摂食させた。

検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

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。

いずれの投与群でも死亡は発現せず、投与に関連する所見は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前から週1回全生存動物の体重を測定した。

統計学的に有意な体重増加が、投与1週時の540ppm群雌及び5週時の180ppm群雄に認められた。一方、統計学的に有意な体重の減少が11週時の540ppm群雄に認められた。これらの変動は偶発的であり、投与とは無関係または毒性学的意義のないものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

全ての投与群の摂餌量は、投与期間を通じて対照群と同等であった。20ppm投与群雄で投与1週に有意な減少が認められたが、これより高用量の群で同様の変動がないことから、見かけ上の変動と考えられた。

食餌効率に投与の影響を示す変化はなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 20 | 60 | 180 | 540 |
|----------------------|---|-----|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 3.8 | 11.1 | 28.6 | 99.1 |
| | 雌 | 5.7 | 17.6 | 50.4 | 139.2 |

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象とし、眼窩洞から血液を採取し以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、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)、赤血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた血液学的検査項目はなかった。

いずれの投与群においても値は対照群と同等であり、投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用了血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、カルシウム、無機リン、ビリルビン、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、GGT

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | |
|-----------|-------|----|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | 20 | 60 | 180 | 540 |
| BUN | ↑ 129 | | | ↑ 129 |
| GOT | | | ↑ 139 | ↑ 155 |
| GPT | | | | ↑ 190 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの。

分散分析、Least Square Means

及び Dunnett の t 検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

180及び540ppm投与群雄でGOTの有意な増加が認められ、540ppm投与群雄でGPTの有意な増加が認められた。また、540ppm投与群雌でも統計学的に有意差はないが、GOT及びGPTの増加が認められた。

20及び540ppm投与群雄でBUNの有意な増加が認められたが、60及び180ppm投与群で同様の増加がなく、腎に病理組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連のある所見とは考えられなかった。

60ppm以下の投与群では、投与に関連のある血液生化学的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

尿検査；投与12週に全生存動物を対象として採取した新鮮尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、色調／透明度及び尿沈渣の顕微鏡検査

いずれの投与群でも尿検査項目に投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、脳、肝、腎、副腎、精巣、卵巣、心の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | 雌 |
|-----------|------|-------|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 180 | 540 | 540 |
| 最終体重 | | | | |
| 肝 | 絶対重量 | ↑ 113 | ↑ 125 | ↑ 126 |
| | 対体重比 | ↑ 108 | ↑ 128 | ↑ 121 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの。

分散分析、Least Square Means

及び Dunnett の t 検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

180ppm投与群雄及び540ppm投与群雌雄で肝重量の増加が認められた。

60ppm以下の投与群では、投与に関連のある臓器重量の変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群を含む各群で若干の肉眼的変化が単発的または低頻度で認められたが、投与に関連のある所見はなかった。

病理組織学的検査；対照群及び540ppm投与群の全生存動物を対象として、以下の組織についての病理標本作製し、検鏡した。また、肉眼的病変部、肺、肝、腎、精巣及び卵巣については、20、60及び180ppm投与群の全生存動物を加えて検査を行った。

肉眼的病変部及び腫瘍、皮膚、脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺、気管、心(冠状血管を含む)、胸骨、大腿骨、骨髄(胸骨及び大腿骨)、唾液腺、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(体部及び頸部)、腔、前立腺、精囊及び凝固腺、乳腺(雌)、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜及び下顎)、末梢神経、脊髄(頸部)、眼球、胆嚢、大動脈

検体投与に関連のある組織学的変化を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-----------------------|----|----|----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 20 | 60 | 180 | 540 | 0 | 20 | 60 | 180 | 540 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肝 | 小 葉 軽 微 | 1 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| | 中心帯 軽 度 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | 肝細胞 中等度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肥 大 重 度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 合 計 | 1 | 1 | 3 | 5 | 10 | 0 | 0 | 0 | 3 | 8 |
| | び慢性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 単細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲及び小葉 周辺帯肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |

表中の数値は、所見の見られた動物数を示す。

肝の小葉中心性またはび慢性の肝細胞肥大が、180及び540ppm投与群雌雄で認められ、その発生頻度及び程度は用量に伴って増加した。

540ppm投与群の一部の動物では肝細胞肥大に伴って、門脈周囲及び小葉周辺帯の肝細胞空胞化も認められた。また、膨化した肝細胞の単細胞壊死が、180及び540ppm投与群雄各1例で認められた。

本試験のマウスで認められた検体に関連のある肝細胞肥大は、「酵素誘導」に伴う典型的な変化であり、おそらくは検体摂取に対する肝の生化学的応答あるいは代謝性適応の状態を示すものであろう。検体の3ヵ月間投与後に肝細胞の増生性変化は認められなかった。

それ以外の全ての組織学的所見はいずれも同一週齢の実験用マウスに自然発生する種類であり、これらの種類や発生頻度に検体投与の影響があるとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する3ヵ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験の影響として、180ppm以上の投与群にGOTの増加、肝重量の増加、肝細胞肥大及び単細胞壊死が、また、540ppm投与群にGPTの増加並びに門脈周囲及び小葉周辺帯の肝細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも60ppm (雄 ; 11.1 mg/kg/day、雌 ; 17.6 mg/kg/day) であると判断される。

なお、雄では60ppm投与群にも肝細胞肥大が認められたことから、雄の無毒性量は20ppm (3.8 mg/kg/day) であると申請者は判断する。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ イヌを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(資料 No.12)

試験機関：

ス

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4頭、開始時約6～7ヵ月齢

試験期間：3ヵ月間（1987年7月21日～1987年10月23日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として0、30、100、400及び1,600ppmの濃度で飼料に混入し、1日2時間、3ヵ月間にわたって摂食させた。
検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

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。

いずれの投与群でも死亡は発現せず、投与に関連のある毒性症状は認められなかった。

体温及び心拍数；投与開始3週間前から週1回全生存動物の直腸温及び心拍数を測定した。

投与群の体温及び心拍数は投与期間を通じて対照群と同等であった。

体重変化；投与開始3週間前から全生存動物を週1回測定した。

1,600ppm投与群において、投与期間を通じて顕著な体重値の減少が認められたが、統計学的有意差は雄で投与1～5週、雌で投与1～8週であった。

さらに、投与2～8週及び8～13週での体重増加量は対照群を含む全群とも同等であったが、投与期間中の累積体重増加量では雄で15%、雌で55%減少した。加えて、投与開始後2週間の減少量が特に大きく(雄-191g、雌-467g)、投与終了時の体重減少の割合は雄4%及び雌11%であった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

1,600ppm投与群の摂餌量は投与期間を通じて概ね対照群よりも低く、投与開始後1～2週間に雄（25～28%）及び雌（23～41%）ともに統計学的有意差が認められた。

1,600ppm投与群の摂餌量の減少と体重変動の原因は少なくとも飼料に対する嗜好性の低下と考えられた。

食餌効率の低下が、1,600ppm投与群雌雄で投与開始後2週間に認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 30 | 100 | 400 | 1,600 |
|----------------------|---|------|------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 0.97 | 3.30 | 13.27 | 50.40 |
| | 雌 | 1.05 | 3.48 | 13.98 | 53.27 |

血液学的検査；投与開始前2回、投与後4及び13週に全生存動物を対象とし、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、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)、血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | 雌 | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 100 | 400 | 1,600 | 1,600 | |
| 検査時期 (週) | 13 | 13 | 13 | 4 | 13 |
| 赤血球数 | | | | | ↓ 82 |
| 血小板数 | | | | ↑ 133 | ↑ 140 |
| MCV | | | ↑ 106 | | ↑ 103 |
| MCH | ↑ 104 | ↑ 103 | ↑ 108 | | ↑ 107 |
| ヘモグロビン濃度 | | | | | |
| ヘマトクリット値 | | | | | |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの。
分散分析、Least Square Means
及び Dunnett の t 検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

1,600ppm投与群において、雌では血小板数の増加が投与4及び13週に認められ、投与13週に赤血球数の減少が認められた。また、統計学的有意差はないが、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少も認められた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

同群雌雄で投与13週にMCV及びMCHの増加が認められた。

100及び400ppm投与群雄でも投与13週にMCHの増加が認められたが、その変動はごく僅かであり（3～4%）、用量に伴った増加が認められなかったことから、偶発的で投与に関連したものとは考えられなかった。

400ppm以下の投与群では投与に関連のある血液学的変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩素、無機リン、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、GGT

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | 雌 | | | |
|--------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 100 | 1,600 | | 400 | | 1,600 | |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | |
| 検査時期 (週) | 4 | 4 | 13 | 4 | 13 | 4 | 13 |
| 総 蛋 白 | | | | | | | ↓ 82 |
| アルブミン | | | | | | | ↓ 82 |
| グロブリン | | | | | | | ↓ 88 |
| グルコース | | | | | | | ↓ 88 |
| トリグリセリド | | | | | | ↑ 165 | ↑ 156 |
| コレステロール | | | | ↑ 130 | ↑ 123 | ↓ 66 | ↓ 68 |
| カルシウム | | ↓ 93 | | | | | |
| 無 機 リ ン | ↓ 88 | ↓ 88 | | | | | |
| アルカリフォスファターゼ | | ↑ 337 | ↑ 574 | | | ↑ 362 | ↑ 519 |
| GOT | | | ↓ 78 | | | | |
| GPT | | | | | | ↑ 171 | ↑ 289 |
| GGT | | | | | | ↑ 180 | ↑ 227 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したものの。
分散分析、Least Square Means
及び Dunnett の t 検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

- 1) 検体に関連のあるアルカリフォスファターゼの有意な増加が、1,600ppm投与群雌雄で投与4及び13週に400ppm投与群雌でも統計学的有意差はないが、増加が投与4週及び13週に認められた。
- 2) GPTの有意な増加が1,600ppm投与群雌で投与4及び13週に認められ、同群の雄でも投与13週に僅かに増加したが統計学的に有意ではなかった。
- 3) GGTの有意な増加が1,600ppm群雌で投与4及び13週時に認められた。
- 4) コレステロールの増加が400ppm投与群雌で投与4及び13週に認められたが、

逆に1,600ppm投与群雌では同時期に減少が認められており、この変動の毒性学的意義は不明であった。

- 5) トリグリセリドの増加が1,600ppm投与群雄で投与4及び13週に認められた。
- 6) 1,600ppm投与群雌で総蛋白、アルブミン及びグロブリンの軽度な減少が認められたが、これらは体重及び摂餌量の減少による二次的な変化であり、検体の直接的な影響ではないと考えられた。
- 7) それ以外に若干の検査項目で統計学的有意差が認められたが、その増減の方向や程度、あるいは用量増加との関連性の欠如より、検体との関連性はないと考えられた。
- 8) 100ppm以下の投与群では、いずれの検査項目にも投与に関連のある変化は認められなかった。

尿検査；投与13週に全生存動物を対象として新鮮尿について採取して、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、色調/透明度及び尿沈渣の顕微鏡検査を行った。

さらに、剖検2日目の動物を対象として穿刺により膀胱から尿を採取し、顕微鏡で精子、赤血球、白血球、上皮細胞、硝子円柱、結晶及び細菌を検査した。

投与13週に検査動物の約半数例で白血球数の増加が認められたが、穿刺により膀胱から採取した尿の検査では白血球数は完全に正常範囲内の値であった。新鮮尿の検査で認められた白血球数の増加は、対照群を含む全群の雌雄にほぼ等しく発生していることから、投与に関連のある所見あるいは毒性学的意義のある所見とは考えられなかった。

眼科的検査；投与開始前及び投与13週に全生存動物を間接検眼鏡で検査した。

検体との関連性を示唆するような眼の異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として脳、肝、腎、副腎、精巣、卵巣、甲状腺及び上皮小体の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | 雌 | |
|-----------|------|-----|-------|-----|-------|
| 投与量 (ppm) | | 400 | 1,600 | 400 | 1,600 |
| 肝 | 絶対重量 | | ↑ 157 | | ↑ 144 |
| | 対体重比 | | ↑ 163 | | ↑ 161 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの。
分散分析、Least Square Means
及び Dunnett の t 検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

肝重量の有意な増加が1,600ppm投与群の雌雄で認められ、400ppm投与群の雌雄でも有意差はないが、僅かな増加が認められた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

100ppm以下の投与群では、投与に関連のある臓器重量の変動はなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

肉眼的病変部及び腫瘍、皮膚、脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺、気管、心(冠状血管を含む)、肋骨及び肋軟骨、胸骨、骨髓(胸骨)、唾液腺、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、前立腺、乳腺(雌)、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、末梢神経、脊髓(頸部、胸部中央及び腰部)、眼、涙腺、胆嚢、大動脈

検体投与に関連のある組織学的変化を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|------------|---|----|-----|-----|-------|---|----|-----|-----|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 30 | 100 | 400 | 1,600 | 0 | 30 | 100 | 400 | 1,600 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肝 | び慢性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| | 多発性肝細胞空胞化巣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表中の数値は所見の見られた動物数を示す。

400及び1,600ppm投与群雌雄でび慢性肝細胞肥大が認められ、その程度及び発生頻度は用量に伴って増加した。肥大した肝細胞は細胞質の「すりガラス様」を呈する濃い好酸性部分が増し、細胞質膜が目立った。それ以外の投与に関連のある所見として、1,600ppm投与群雄全例で肥大した肝細胞の軽微～軽度の多発性空胞化巣が認められた。

100ppm以下の投与群では、投与に関連のある組織学的変化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3ヵ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験の影響として、400ppm以上の投与群に血液生化学的変化並びに肝重量の増加及び組織学的変化が、また、1,600ppm投与群に体重及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも100ppm (雄 ; 3.30 mg/kg/day、雌 ; 3.48 mg/kg/day)であると判断される。

④ ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.13)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物： Crl:CD BR 系ラット (開始時 8 週間齢)

雌雄各 6 匹

投与期間： 4 週間

1990 年 5 月 22 日～1990 年 6 月 27 日

方法： 無処置群、製剤ブランク群、検体の 0.0625, 0.25, 1.0 mg/kg/日の用量を 4 週間、動物の剃毛した箇所を経皮投与した。

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。週に 1 回、体重測定時に外観、姿勢、歩行、行動、開口部の観察及び腫瘤の触診を実施した。各処置の直前に毎日、皮膚刺激性の評価を行った。Draize 法に従って紅斑及び浮腫を評価した。

検体投与の影響は認められず、死亡例もなかった。

体重変化；全動物について、週 1 回体重を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量；1 日摂餌量を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了後剖検時に各動物の腹部大動脈より血液試料 2 点を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数、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)、白血球百分率。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定を行った。

コレステロール、グロブリン、アルブミン、総蛋白、総ビリルビン、クレアチニン、血糖、A/G 比、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、カルシウム、無機リン、トリグリセライド、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼検査；試験開始前及び試験 4 週時に全動物を対象として双眼間接検眼鑑を用いて眼科学的検査を実施した。

尿検査；投与前及び投与 4 週時に以下の項目検査を行った。

潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、pH、ビリルビン、沈渣、色調・透明度、比重。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

臓器重量；投与 4 週時に全動物を対象として最終体重及び以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。副腎、脾臓、脳、腎、肝、精巣、甲状腺／上皮小体。

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物を対象として剖検を行った。

検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の検査を行った。

以下の臓器を 10% 中性緩衝ホルマリンに保存した。副腎、大動脈、骨及び骨髓(胸骨及び大腿骨)、脳、精巣上体、食道、眼及びハーダー腺、生殖腺、全ての肉眼的病変部、心臓、腸(結腸、十二指腸、回腸、盲腸、直腸及び空腸)、腎臓*、肝臓*、肺*、リンパ節(腸間膜及び下顎)、乳腺(雌)、骨格筋、末梢神経、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊及び凝固腺、処置*及び無処置*皮膚、頸部、胸部及び腰部脊髄、脾臓*、胃、気管、胸腺、甲状腺及び上皮小体、膀胱、子宮、子宮頸管及び膣。無処置対照群、原体 1.0 g/kg 群の全てのラットについて、以上の全ての組織を固定し、病理組織学的検査に供した。その他の群については、肉眼的病変部及び上記で“*”を付した組織を検査した。各動物から骨髓塗抹を採取したが、評価しなかった。

検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 4 週間強制経口投与による反復経皮投与毒性試験において検体投与の影響は認められなかった。以上により、本剤の無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

(資料 No.40)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2016 年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

| | |
|--|--|
| | |
| | |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入投与毒性

(資料 No.41)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2016年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

| | |
|--|--|
| | |
| | |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス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除外理由書

(資料 No. 42)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2016年)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス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 No.43)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2016年)

以下の理由により、当該試験成績を提出しなかった。

| | |
|--|--|
| | |
| | |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(11) 慢性毒性及び発癌性

① イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 No.14)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約7～10ヵ月齢、

試験期間：52週間（1989年1月10日～1990年1月11日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として0、15、150及び1,200ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって摂取させた。
検体を混入した飼料は、1週間に1回調製した。

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。

投与終了時まで全ての動物が生存した。

検体投与に関連のあると考えられる所見は、1,200ppm投与群の一部の動物にみられた痩身のみであった。

同群におけるこの所見の発生動物及び発生時期を以下の表に示した。

| 性別 | 動物番号 | 発生時期 |
|----|------|-----------|
| 雄 | 943 | 投与第31～36週 |
| | 944 | 投与第14～52週 |
| | 945 | 発生なし |
| | 946 | 投与第21～36週 |
| 雌 | 959 | 投与第31～52週 |
| | 960 | 投与第14～52週 |
| | 961 | 発生なし |
| | 962 | 発生なし |

一方、15ppm投与群の雄2例及び雌1例でも投与期間中、同じ所見が認められた。その発生時期は雄1例で投与第26～44週、別の雄1例で投与第12～14週、さらに雌で投与第32～36週であり、いずれの場合も短期間で発生時期が異なることから、投与との関連性ははっきりしなかった。

体重変化：投与開始4週間前から週1回全生存動物の体重を測定した。

1,200ppm投与群雌雄で投与期間を通じて体重増加量の減少が認められ、雌で統計学的に有意差であった ($P<0.05$)。雄の平均体重増加量の減少は主に1例の値の減少に起因しており、52週間の総増加量は僅か200gであった。

また、150ppm投与群の雌で主に投与41～52週に体重増加量の減少が認められ、統計学的に有意差であった ($P<0.05$)。

15ppm投与群において、雄では体重増加量が対照群より僅かに低かったが、150ppm投与群は対照群と同等であり、投与との関連性は疑わしい。また、雌の変動も僅かであり統計学的有意差はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

投与前値及び対照群の値と比較して1,200ppm投与群雌雄で投与第1週に摂餌量の顕著な減少が認められ、統計学的に有意であった (雄； $P<0.01$ 雌； $P<0.001$)。

その後、1,200ppm投与群の摂餌量は回復し、投与3週以降全ての投与群の摂餌量は終了時まで対照群と同様の値であった。

食餌効率に一定の傾向は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 15 | 150 | 1,200 |
|----------------------|---|------|-----|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 0.54 | 5.2 | 47.8 |
| | 雌 | 0.62 | 5.2 | 46.4 |

眼科的検査；投与開始前及び投与52週に全生存動物を間接検眼鏡で検査した。

検体投与に関連ある異常は認められなかった。

直腸温；投与開始前2回、投与後12、26及び52週に全生存動物の直腸温を測定した。

試験を通じて直腸温に投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前1回、投与後13、26及び52週に全生存動物を対象とし、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球百分率、血小板数、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)、充填赤血球量、赤血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|-------|----|-------|-------|----|------|
| 投与量 (ppm) | 1,200 | | | 1,200 | | |
| 検査時期 (週) | 13 | 26 | 52 | 13 | 26 | 52 |
| 全白血球数 | | | | | | |
| 好中球数 | | | | | | ↓ 54 |
| MCH | | | ↑ 106 | | | |
| 血小板数 | | | | | | |

表中の数値は変動の目安として群平均値の
対照群に対する変動率 (%) を表したもの。

Kruskal-Wallis 分散分析及び Wilcoxon 順位和検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

1,200ppm投与群において、雄で13、26及び52週に雌で26及び52週に認められた統計学的に有意でない白血球数の減少は、概ね好中球数の減少に起因する変化であった。好中球数の減少は、1,200ppm投与群雌の52週のみ統計学的に有意であった。これらの変動に毒性学的意義はないと考えられた。

1,200ppm投与群雌雄で13、26及び52週に血小板数の増加が認められたが、統計学的に有意でなかった。従って、この所見の毒性学的意義は明らかでない。

52週に1,200ppm投与群雄2例波形状の赤血球が認められ、そのうち1例では有棘赤血球も認められた。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩素、無機リン、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|------|-------|-------|--------|--------|-------|------|-------|-------|-------|
| | 15 | | 1,200 | | | 150 | | 1,200 | | |
| 投与量 (ppm) | 13 | 52 | 13 | 26 | 52 | 13 | 52 | 13 | 26 | 52 |
| 総蛋白 | | | | | | | | | ↓ 90 | |
| アルブミン | | | | ↓ 84 | ⇓ 81 | | | | | |
| 総コレステロール | | | | | | ↑ 131 | | | ↓ 68 | |
| カルシウム | | | | | | | | | ⇓ 93 | |
| カリウム | | ↑ 112 | | | | | | | | |
| ALP | | | ↑ 921 | ↑ 1209 | ↑ 1647 | | | ↑ 627 | ↑ 676 | ↑ 480 |
| GOT | | | | | | | | | | ↓ 49 |
| CPK | ↓ 57 | | | | | | ↓ 13 | | | ↓ 12 |

表中の数値は、変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したものの。

Kruskal-Wallis 分散分析及び Wilcoxon 順位和検定

(↑ ↓ ; P<0.05, ⇓ ⇓ ; P<0.01, ↑↓ ; P<0.001)

- 1) 1,200ppm投与群雌雄で13、26及び52週に統計学的に有意なアルカリフォスファターゼの増加が認められた。
- 2) 1,200ppm投与群において、雌1例で13、26及び52週に、雄で52週にGPTの増加(50%)が認められたが、その差に統計学的有意差はなかった。
- 3) 1,200ppm投与群において、雌で26週に統計学的に有意な総蛋白の減少が認められた。一方、雄では、13、26及び52週に総蛋白の僅かな減少が認められた。
- 4) 1,200ppm投与群雄で、26及び52週にアルブミンの僅かな減少が認められた。
- 5) 15及び1,200ppm投与群雄で、52週に総コレステロールの僅かな減少が認められた。1,200ppm投与群雌でも、26週に総コレステロールの減少が認められ、統計学的に有意であった。
- 6) 対照群と比較した場合、1,200ppm投与群雄2例で52週に総ビリルビンの増加が認められた。
- 7) その他の検査項目に時折統計学的有意差を生ずる場合があったが、その差は試験を通じて認められていないので、これらの所見は毒性学上重要ではないと考えられた。

尿 検 査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

混濁度、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、血液、ウロビリノーゲン、還元物質、尿沈渣の顕微鏡検査

検体投与に関連があると考えられる変動は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

臓器重量；途中切迫屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳、肝、腎、副腎、精巣、卵巣、甲状腺（上皮小体を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|------|----|-----|-------|----|-----|-------|
| 投与量 (ppm) | | 15 | 150 | 1,200 | 15 | 150 | 1,200 |
| 最 終 体 重 | | | | | | | |
| 肝 | 絶対重量 | | | ↑157 | | | ↑151 |
| | 対体重比 | | | ↑181 | | | ↑171 |
| 左腎 | 対体重比 | | | ↑129 | | | |
| 右腎 | 対体重比 | | | ↑134 | | | |
| 左副腎 | 対体重比 | | | ↑135 | | | |
| 右副腎 | 対体重比 | | | ↑124 | | | |

表中の数値は変動の目安として群平均値の
対照群に対する変動率 (%) を表したもの。
分散分析及び Dunnett検定

(↑↓ ; P<0.05, ↑↓ ; P<0.01, ↑↓ ; P<0.001)

- 1) 1,200ppm投与群雌雄で肝の重量及び対体重比の増加が認められ、その差は統計学的に有意であった。
- 2) 1,200ppm投与群雌雄で腎の対体重比が増加し、雄で統計学的有意差が認められた。
- 3) 1,200ppm投与群雌雄で副腎の重量及び対体重比が増加し、雄の対体重比に有意差が認められたが、その所見の意義は明らかでなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

剖検時、大部分の組織では特記すべき変化は認められなかった。
記録された所見は頻度が少なく、ビーグル犬に通常見られると予測される所見と一致していた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。また、数例の肝については、Perlのプルシアン・ブルー染色、Schmorl染色及びZiehl-Neelsen染色を施し、リポフスチン色素の存在を検査した。

肉眼的病変部、皮膚、脳（脳幹、延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心（冠状血管を含む）、胸骨、肋軟骨結合部、大腿骨（関節面を含む）、骨髄（胸骨）、唾液腺（顎下腺）、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（体部及び頸部）、腔、前立腺、乳腺（雌のみ）、大腿四頭筋、食道、胃（胃底部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（下顎及び腸間膜）、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、眼球及び視神経、涙腺、胆嚢、大動脈（大動脈弓及び腹部大動脈）、舌

検体投与に関連のある変化を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|----------------|---|----|-----|-------|---|----|-----|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 15 | 150 | 1,200 | 0 | 15 | 150 | 1,200 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肝 | 肝細胞肥大：軽度 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 肝細胞 色素沈着 軽微 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | 色素沈着 軽度 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |

表中の数値は所見の見られた動物数を示す。

1,200ppm投与群全例で肝細胞肥大が認められ、その特徴は特に小葉中間性細胞肥大及び細胞質の好酸性すりガラス様変化であった。これは検体の代謝あるいは排泄に伴って発生した細胞の適応状態を示す所見と考えられた。

また、これに関連して肝細胞の色素沈着（リポフスチン）の発生頻度及び程度の増加が認められた。

15及び150ppm投与群で認められた所見は概ね対照群と同様であり、本系統の同一月齢のビーグル犬によく認められるものであった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入投与による慢性毒性試験の影響として、1,200ppm投与群雌雄に体重増加量の減少、血液生化学的変化、肝重量の増加及び肝細胞の組織学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも150ppm（雌雄：5.2mg/kg/day）であると判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス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 No.15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：CrI：CD(SD)VAF/+ラット、開始時約52日齢、1群雌雄各70匹
投与後52週間時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間：104週間（1987年12月10日～1989年12月13日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として0、8、80及び800ppmの濃度で飼料に混入して104週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。なお、試験期間を通じてほぼ一定量の検体（体重1kgあたりmg）を投与するために摂餌量増加と比較して体重増加が非常に大きい投与4週時までは、以下に示すとおり各投与群ともに混餌濃度（ppm）を下げた。

| 投与量 (ppm) | 混餌濃度 (ppm) | | |
|--------------|------------|------|------|
| | 1～2週 | 3～4週 | 5週以降 |
| 対 照 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 4 | 6 | 8 |
| 80 | 40 | 60 | 80 |
| 800 | 400 | 600 | 800 |

試験項目及び結果：

一般状態及び生存率；一般状態及び生死を毎日観察した。

途中死亡例数と生存率を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 途中死亡例数 (1~52週) | 6 | 2 | 3 | 2 | 1 | 4 | 2 | 4 |
| 途中死亡例数 (53~104週) | 34 | 39 | 28 | 35 | 33 | 29 | 40 | 23 |
| 中間屠殺例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 最終屠殺例数 | 20 | 19 | 29 | 23 | 26 | 27 | 18 | 33 |
| 合 計 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |

| 投与量 (ppm) | | 対 照 | 8 | 80 | 800 |
|------------|---|-----|----|----|-----|
| 生存率 (%) | 雄 | 36 | 32 | 48 | 38 |
| | 雌 | 45 | 47 | 35 | 59 |

統計処理法：National Cancer Institute Packageによる。

生存率は雄が32~48%、雌が35~59%の範囲であり、投与に関連のある変化は認められなかった。投与に関連のある一般状態や組織腫瘍は認められなかった。得られた所見は低頻度で散見されたか、あるいは当施設において本系統の同一週齢の動物で通常認められている所見と類似していた。

体重変化；投与開始から14週間は週1回、それ以後は2週間に1回全生存動物の体重を測定し、これらの値からRao法による実験的回帰関数及び分散分析を用いて52週間の体重増加量を求めた。

体重変化量 (g) を以下に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|
| | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 投与0~13週 | 305.5 | 295.2 | 293.6 | 299.8 | 139.6 | 140.3 | 139.8 | 117.5* |
| 投与0~26週 | 396.2 | 395.6 | 399.9 | 392.1 | 184.6 | 185.6 | 186.1 | 153.1* |
| 投与0~40週 | 456.6 | 449.4 | 448.0 | 446.8 | 215.2 | 209.2 | 217.8 | 180.4* |
| 投与0~52週 | 565.2 | 504.9 | 501.8 | 478.5 | 251.2 | 263.1 | 268.1 | 206.4* |
| 投与0~78週 | 569.6 | 523.8 | 543.0 | 503.9* | 304.6 | 329.5 | 329.8 | 248.0* |

Dunnett検定 *：対照群に対して有意差あり (P<0.05)。

800ppm投与群において、雌で4、8、13、26、40、52、66及び78週に体重の統計学的に有意な減少がみられ、さらに0~13週、0~26週、0~40週及び0~52週に体重変化量及び体重増加量に統計的に有意な減少がみられた。

一方、雄では78週における体重の有意な減少及び0~78週における体重変化量の有意な減少以外、平均体重、体重平均量及び体重増加量は対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；体重測定時と同じ時期に摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

総摂餌量の有意な低下が、80ppm投与群雄で1～78週、1～90週及び1～104週時800ppm投与群雌で1～4週、1～13週及び1～26週に認められた。

食餌効率は雌雄ともに対照群と投与群の間に顕著な差はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 8 | 80 | 800 |
|----------------------|---|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 0.31 | 3.03 | 30.62 |
| | 雌 | 0.40 | 4.02 | 43.07 |

眼科学的検査；投与開始前は全動物を投与後52及び104週は対照群と800ppm投与群の全生存動物を対象として間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与に関連のある眼の異常は認められなかった。

血液学的検査；投与後14、27、53、79及び105週に1群雌雄各10匹ずつを対象として眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、白血球百分率、血小板数、血球形態

また、投与後32週に各群雄10匹についても同様に検査を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | |
|-------------|------|-------|------|------|------|-------|
| | 8 | | 80 | 800 | 800 | |
| 投与量 (ppm) | 8 | | 80 | 800 | 800 | |
| 検査時期 (週) | 27 | 32 | 27 | 27 | 27 | 105 |
| ヘモグロビン濃度 | | | ↓ 96 | ↓ 94 | | |
| ヘマトクリット値 | | | | ↓ 94 | ↓ 95 | |
| 白血球数 | ↓ 86 | ↑ 128 | ↓ 81 | ↓ 85 | | |
| 補正白血球数 | ↓ 86 | ↑ 130 | ↓ 81 | ↓ 85 | | |
| 白血球百分率/リンパ球 | | ↑ 126 | | | | |
| 血小板数 | | | | | | ↑ 133 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの Dunnett検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

- 1) 27週に80及び800ppm投与群雄でヘモグロビン濃度、800ppm投与雌雄でヘマトクリット値の僅かだが有意な減少が認められたが、これらは一過性の変化であり、投与32週以後は投与終了時までそれぞれ対照群と同等の値になった。
- 2) すべての検体投与群雄で27週に白血球数及び補正白血球数の有意な減少が認められたが、対照群の値がやや増加していること、各測定時期を通じて一貫した変化がないこと及び用量増加との関連性がないことから、偶発的な所見と思われた。
- 3) 白血球数、補正白血球数及びリンパ球絶対数の有意な増加が8ppm投与群雄のみに、しかも32週のみに認められた。これらは見かけ上の変化と思われた。
- 4) 800ppm投与群雌で105週に血小板数の有意な増加が認められたが、試験を通じて他に血小板の重要な変動はなかったことから、偶発的な所見と考えられた。
- 5) 800ppm投与群雌で79及び105週に棘状赤血球の発生頻度／程度が増加したものの、他に重要な血液学的所見がないことから、その毒性学的意義は小さいと思われた。

血液生化学検査；血液学的検査で使用了血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。なお、投与後32週の雄の血液については検査しなかった。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩素、無機リン、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、GGT

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

| 性 別 | 雌 | | | | | | |
|-----------|-----|-------|-----|-------|------|-------|-------|
| | 8 | | 80 | 800 | | | |
| 投与量 (ppm) | 8 | | 80 | 800 | | | |
| 検査時期 (週) | 53 | 79 | 53 | 27 | 53 | 79 | 105 |
| グルコース | | ↑ 113 | | | | ↑ 114 | |
| クレアチニン | | | | | ↓ 85 | | |
| 総コレステロール | | | | ↑ 141 | | ↑ 182 | ↑ 161 |
| GGT | ↑ * | | ↑ * | | ↑ * | | |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの。Dunnett検定(↑↓; P<0.05)

*: 対照群の値が、0.0であった。

- 1) 800ppm投与群雌で27、79及び105週に総コレステロールの有意な増加が認められ、投与との関連性が示唆された。
- 2) すべての検体投与群雌で53週にGGTの有意な増加が認められたが、変化の程度が小さい上に各測定時期を通じて一貫した変化が認められていないことから、その毒性学的重要性は疑わしい。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

- 3) 800ppm投与群雌で53週にクレアチニンの有意な減少が認められたが、各測定時期を通じて一貫しておらず、見かけ上の変化と考えられた。
- 4) 8及び800ppm投与群で79週のみ認められたグルコースの有意な増加も用量反応性がなく、各測定時期に一貫した変化がないことから、見かけ上の変動と考えられた。

尿検査；血液生化学検査と同時期に採取した16時間尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、
潜血、尿量、尿沈渣の顕微鏡検査

すべての検体投与群雄で27週に総蛋白の程度の増加が認められたが、各測定時期に一貫した変化がないことから、偶発的な所見と思われた。その他の尿検査項目は、対照群と投与群の間で概ね同等であった。

臓器重量；投与後52週の間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳及び脳幹、甲状腺／上皮小体、心、肝、脾、腎、副腎、
精巣、精巣上体、卵巣

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | 雌 | | |
|--------------|-------|-----|------|------|------|------|
| 検査時期(週) | | 52 | 105 | 52 | 105 | |
| 投与量(ppm) | | 8 | 800 | 800 | 800 | |
| 最終体重 | | | | | | |
| 甲状腺/ 上皮小体 | 絶対体重 | | ↑207 | | | |
| | 対体重比 | ↓81 | ↑237 | | ↑131 | |
| | 対脳重量比 | | ↑208 | | | |
| 心 | 対体重比 | | | | ↑119 | |
| 肝 | 絶対体重 | | ↑123 | | ↑126 | |
| | 対体重比 | | ↑119 | ↑131 | ↑122 | ↑144 |
| | 対脳重量比 | | ↑122 | ↑118 | | ↑127 |
| 腎 | 対体重比 | | | | ↑114 | |
| 精巣上体 | 対体重比 | | ↑115 | | | |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの。Dunnett検定(↑↓; P<0.05)

800ppm投与群雌雄で52及び105週時に肝の絶対重量、対体重比ないし対脳重量比の有意な増加が認められた。また、105週時に800ppm投与群雄で甲状腺/上皮小体の絶対重量、対体重比及び対脳重量比の有意な増加が認められ、同群雌でも対体重比の有意な増加が認められた。肝及び甲状腺/上皮小体の重量増加は検体投与に関連のある所見とみなした。それ以外の有意な重量変動は、変化の程度が小さいか、あるいは病理学的所見との関連性がないことから、投与との関連性はないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡、中間屠殺動物のすべてと試験終了時の対照群及び800ppm投与群の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

なお、腫瘍、肉眼的病変部、下垂体、甲状腺、肺、肝、腎、精巣、精巣上体及び卵巣については、8及び80ppm投与群における中間屠殺及び試験終了時の全生存動物を加えて検査を行った。

腫瘍、肉眼的病変部、皮膚、脳及び脳幹、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、大腿骨、骨髄(胸骨、大腿骨)、唾液腺(顎下腺)、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(体部及び頸部)、腔、前立腺、精囊及び凝固腺、乳腺(雌)、骨格筋、食道、胃(前胃部及び腺胃部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髓(頸部、胸部中央及び腰部)、眼球及びハーダー腺、チンバル腺、大動脈(胸部)。

病理組織学的検査結果は以下の通りである。

[非腫瘍性病変]

検体投与に関連のある肝の組織形態学変化として、小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大及び空胞化が800ppm投与群雌雄に認められ、その発生頻度を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|------|----|----|----|------|----|----|----|------|
| 投与量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 検査動物数 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 肝細胞 肥大 | 軽 微 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 軽 度 | 0 | 0 | 1 | 28 | 0 | 0 | 0 | 34 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| | やや高度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 合 計 | 0 | 0 | 1 | 46 * | 0 | 0 | 0 | 52 * |
| 肝細胞 空胞化 | 軽 微 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | 軽 度 | 0 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | 1 | 23 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 合 計 | 0 | 0 | 1 | 15* | 0 | 0 | 1 | 30* |

* : Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)

80ppm投与群において、雌雄各1例に認められた肝細胞空胞化と雄1例に認められた軽度な肝細胞肥大は検体投与とは無関係な偶発的な所見と考えられた。

[腫瘍性病変]

800ppm投与群雄の甲状腺に限局性のう胞状過形成及びろ胞細胞腫瘍の僅かな増加が認められ、その発生动物数と発生頻度を以下の表に示した。

| 性 別 | 雄 | | | |
|-------------------|----------|----------|----------|-----------------|
| 投 与 量(ppm) | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 所見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 限局性のう胞状過形成 | 1 | 4 | 1 | 12 a) |
| ろ胞細胞腺腫 | 1 1.4 | 2 2.9 | 3 4.3 | 6 8.6 * |
| ろ胞細胞癌 | 0 0 | 3 4.3 | 0 0 | 4 5.7 |
| ろ胞細胞腫瘍を 有する動物数 | 1 1.4 | 5 7.1 | 3 4.3 | 8 b) 11.4 ** |

表中の数値の内上段は発生动物数、下段は発生頻度 (%) である。

a) : Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)

b) : 2例は腺腫と癌を両方持っていた。

* : Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり。

** : Fisher-Irwin 確率検定、Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり。

甲状腺に認められたこれらの腫瘍の発生頻度をFisher-Irwin 確率検定と Cochran-Armitage 傾向検定で統計検定を実施した結果、800ppm投与群において腺腫と癌を合計した発生頻度の増加は確率検定と傾向検定ともに有意であり、さらに腺腫の増加も傾向検定で有意であった。

尚、甲状腺におけるろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌の発生頻度に関する背景対照データを以下の表に示した。

| 所 見 | 発生頻度% (発生動物数/検査動物数) | |
|--------|---------------------|-------------------------|
| | 平 均 | 範 囲 |
| ろ胞細胞腺腫 | 4.9 (13/266) | 3.1~14.8 (1/32~4/27) |
| ろ胞細胞癌 | 4.1 (11/266) | 0.0~7.4 (0/19~2/27) |

その結果、腺腫・癌ともに発生頻度は本系統のラットにおける背景対照データの範囲内にあった。

それ以外の組織に認められた腫瘍や偶発的所見を含む自然発生性の病変は本系統のラットの典型的な所見であり、その発生頻度や程度に増加はなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する104週間飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験の影響として、800ppm投与群において雌雄に体重増加量の減少、肝重量の増加、小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大、肝細胞空胞化並びに甲状腺/上皮小体重量の増加が、また、雄のみに甲状腺の限局性のう胞状過形成の増加及びろ胞細胞腫瘍の僅かな増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも80ppm (雄; 3.03 mg/kg/day、雌; 4.02 mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-1 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|------------------------|----------------------|-----|---|----|-----|----|---|----|-----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 0～ 52週 死亡 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 6 | 2 | 3 | 0 | 1 | 4 | 2 | 4 |
| | | 下垂体 | | | | | | | | |
| | | うっ血 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 脈管拡張/洞様血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 限局性過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | うっ血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 肺 | うっ血 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | | 出血 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 白血球増多 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 6 | 1 | 3 | 0 | 1 | 3 | 2 | 4 |
| | | 血管周囲好酸球浸潤 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性肺炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺泡マクロファージ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | びまん性石灰化 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝 | うっ血 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| | 出血 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 髓外造血亢進 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 慢性炎症 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | 胆管線維増多 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胆管過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| | 胆管慢性炎症 | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 |
| | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞肥大 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 門脈周囲肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | びまん性肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 好塩基性細胞変性 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 小葉中心帯変性/壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 限局性壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腎 | | うっ血 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| | | 慢性進行性腎症 | 5 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 腎盂微小結石 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| | | 移行上皮過形成 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 腎盂拡張 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管微小結石 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 片側性腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | のう胞 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 石灰化 | | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腎動脈石灰化 | | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腎盂腎炎 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| タンパク質性膨化(近位尿細管) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-2 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|-------------|------------------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 0~ 52週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 6 | 2 | 3 | 0 | 1 | 4 | 2 | 4 |
| | 精 巢 | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | | 片側性精子形成減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | 両側性精子形成減少 | 2 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 精 巢 上 体 | 血管周囲単核細胞湿潤 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | | 精子未成熟/形態異常 | 2 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| 卵 巢 | 精子減少 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| | 卵 巢 | うっ血 | | | | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 53週 屠 殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 下 垂 体 | 脈管拡張/洞様血管拡張 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 3 | 1 | 1 |
| | | 微小嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 限局性過形成 | 1 | 0 | 3 | 2 | 3 | 4 | 3 | 2 |
| | 甲 状 腺 | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性のう胞状過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞過形成 | 3 | 3 | 1 | 0 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| | 肺 | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 限局性肺炎 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | | 肺胞マクロファージ | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| | 肝 | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 髓外造血亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胆管拡張 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 洞様血管拡張/脈管拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝海綿状変性 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性炎症 | 9 | 9 | 10 | 10 | 8 | 10 | 8 | 9 |
| | | 胆管線維増多 | 5 | 4 | 4 | 4 | 0 | 1 | 4 | 2 |
| | | 胆管過形成 | 5 | 3 | 5 | 5 | 2 | 4 | 7 | 3 |
| | | 胆管慢性炎症 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | び慢性肝細胞空胞化 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞空胞化巣/領域 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | 好酸性細胞変性 | 5 | 4 | 6 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 |
| | | 好塩基性細胞変性 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 7 | 5 | 0 |
| | | 限局性壊死 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | 多核肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-3 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-------------------|-------------|---------------|----------------------|----|----|-----|----|------|----|-----|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 | |
| 53週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | 腎 | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 慢性進行性腎症 | 10 | 10 | 10 | 10 | 3 | 5 | 7 | 5 | |
| | | 腎盂微小結石 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 7 | 5 | 8 | |
| | | 移行性上皮過形成 | 2 | 0 | 3 | 2 | 9 | 8 | 5 | 6 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 両側性腎盂炎 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 腎盂拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 尿細管微小結石 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | |
| | | 近位尿細管上皮細胞色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| | | 片側性腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 精 巢 | 両側性精子形成減少 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | | | 片側性精子形成欠如 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | | | 限局性石灰化 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | | | 間質細胞過形成 | 0 | 1 | 1 | 0 | | | | |
| | | 精 巢 上 体 | 血管周囲単核細胞湿潤 | 8 | 5 | 5 | 4 | | | | |
| | | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | | | 精子未成熟/形態異常 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | | | 精子減少 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | | 卵 巢 | 卵胞のう胞 | | | | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 54~ 104週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 34 | 39 | 28 | 37 | 33 | 29 a | 40 | 23 | |
| | | 下垂体 | うっ血 | 23 | 34 | 25 | 28 | 27 | 24 | 26 | 15 |
| | | 脈管拡張/洞様血管拡張 | 18 | 23 | 19 | 26 | 30 | 23 | 34 | 18 | |
| | | 石灰化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 微小嚢胞 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 限局性過形成 | 4 | 5 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 | 0 | |
| | | 甲状腺 | うっ血 | 22 | 23 | 18 | 24 | 22 | 17 | 17 | 9 |
| | | | 限局性線維増多 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | | ろ胞細胞過形成 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 限局性のう胞状過形成 | 0 | 3 | 0 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | | C細胞過形成 | 3 | 6 | 3 | 5 | 7 | 4 | 7 | 9 |
| | | 肺 | うっ血 | 29 | 31 | 21 | 32 | 25 | 20 | 23 | 14 |
| | | | 出血 | 1 | 3 | 4 | 2 | 4 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 白血球増多 | 4 | 1 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 6 |
| | | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 34 | 38 | 25 | 33 | 32 | 28 | 38 | 23 |
| | | | 限局性肺炎 | 4 | 2 | 3 | 6 | 2 | 3 | 5 | 1 |
| | | | 化膿性炎症 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | | | 肺胞マクロファージ | 8 | 10 | 10 | 10 | 10 | 6 | 7 | 8 |
| | | | び慢性石灰化 | 2 | 0 | 2 | 8 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | | | 外来性異物 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 限局性線維増多 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 気管支原性のう胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す a - 8ppm群雌1例の下垂体は紛失のため、検査できず。

表 1-4 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------------|-----------|------------------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 臓 器 | 投 与 量 (ppm) | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 54～ 104週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 34 | 39 | 28 | 37 | 33 | 28 | 40 | 23 |
| | 肝 | うっ血 | 29 | 28 | 21 | 32 | 24 | 19 | 20 | 14 |
| | | 出血 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓外造血亢進 | 2 | 1 | 2 | 3 | 7 | 7 | 12 | 8 |
| | | 色素沈着 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 4 | 3 | 1 |
| | | 胆管拡張 | 0 | 9 | 3 | 3 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| | | 洞様血管拡張/脈管拡張 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肝海綿状変性 | 11 | 8 | 7 | 12 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性炎症 | 22 | 27 | 19 | 26 | 17 | 17 | 21 | 15 |
| | | 胆管線維増多 | 18 | 24 | 17 | 19 | 12 | 10 | 7 | 13 |
| | | 胆管過形成 | 27 | 33 | 21 | 29 | 26 | 21 | 28 | 21 |
| | | 胆管慢性炎症 | 29 | 33 | 23 | 32 | 29 | 24 | 27 | 21 |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 1 | 14 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| | | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 2 | 3 | 2 | 2 | 7 | 2 | 7 | 1 |
| | | び慢性肝細胞空胞化 | 4 | 7 | 6 | 10 | 3 | 3 | 4 | 2 |
| | | 肝細胞空胞化巣/領域 | 4 | 2 | 3 | 5 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | 好酸性細胞変性 | 7 | 13 | 8 | 6 | 7 | 7 | 9 | 5 |
| | | 好塩基性細胞変性 | 10 | 10 | 8 | 9 | 20 | 16 | 17 | 8 |
| | | 小葉中心帯変性/壊死 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| | | 限局性壊死 | 6 | 7 | 5 | 9 | 5 | 10 | 7 | 7 |
| | 肝葉梗塞形成 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 被膜炎/線維性癒着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 腎 | うっ血 | 26 | 29 | 19 | 30 | 25 | 25 | 24 | 14 |
| | | 慢性進行性腎症 | 33 | 38 | 28 | 35 | 16 | 17 | 19 | 10 |
| | | 腎盂微小結石 | 1 | 3 | 6 | 5 | 19 | 19 | 28 | 16 |
| | | 移行上皮過形成 | 6 | 16 | 12 | 15 | 26 | 23 | 34 | 21 |
| | | 両側性腎盂炎 | 3 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腎盂拡張 | 4 | 4 | 3 | 6 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 尿細管微小結石 | 2 | 2 | 1 | 0 | 3 | 1 | 8 | 3 |
| | | 近位尿細管上皮細胞色素沈着 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| | | 片側性腎盂炎 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | のう胞 | 9 | 6 | 6 | 10 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| | | 石灰化 | 2 | 0 | 3 | 8 | 2 | 0 | 3 | 1 |
| | | 腎動脈石灰化 | 0 | 0 | 2 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腎盂腎炎 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| カパク質性膨化(近位尿細管) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | |
| 尿細管上皮細胞過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 限局性化膿性腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-5 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----|----|-----|----|------|----|-----|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 | |
| 54~ 104週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 34 | 39 | 28 | 37 | 33 | 29 | 40 | 23 | |
| | | 精 巢 | 出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | | 急性炎症 | 2 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 6 | 5 | 5 | 7 | | | | |
| | | | 片側性精子形成減少 | 2 | 0 | 0 | 3 | | | | |
| | | | 両側性精子形成減少 | 8 | 9 | 5 | 5 | | | | |
| | | | 片側性精子形成欠如 | 1 | 1 | 0 | 3 | | | | |
| | | | 両側性精子形成欠如 | 3 | 4 | 2 | 3 | | | | |
| | | | 限局性石灰化 | 2 | 2 | 3 | 9 | | | | |
| | 間質細胞過形成 | 2 | 2 | 0 | 0 | | | | | | |
| | 精 巢 上 体 | 血管周囲単核細胞浸潤 | 12 | 12 | 8 | 13 | | | | | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 1 | 0 | 2 | 2 | | | | | |
| | | 精子未成熟/形態異常 | 18 | 14 | 7 | 14 | | | | | |
| | | 精子減少 | 6 | 11 | 5 | 11 | | | | | |
| | | 化膿性炎症 | 1 | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| | 卵 巢 | うっ血 | | | | | 8 | 7 | 9 | 7 | |
| | | 卵胞のう胞 | | | | | 15 | 8 | 13 | 13 | |
| | | 卵巣嚢のう胞 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 実質管状過形成 | | | | | 24 | 22 | 30 | 14 | |
| | 105週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 20 | 19 | 29 | 23 | 26 a | 27 | 18 | 33 |
| 下 垂 体 | | | うっ血 | 11 | 11 | 15 | 6 | 18 | 19 | 12 | 11 |
| | | | 脈管拡張/洞様血管拡張 | 10 | 7 | 19 | 12 | 25 | 23 | 15 | 24 |
| | | | 微小嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | | | 限局性過形成 | 7 | 5 | 7 | 5 | 2 | 5 | 2 | 8 |
| 甲 状 腺 | | うっ血 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 | 3 | 8 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 限局性のう胞状過形成 | 1 | 1 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| | | C細胞過形成 | 13 | 12 | 21 | 13 | 24 | 25 | 14 | 27 | |
| 肺 | | うっ血 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| | | 出血 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 白血球増多 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 20 | 19 | 29 | 23 | 25 | 27 | 18 | 32 | |
| | | 限局性肺炎 | 7 | 5 | 5 | 4 | 1 | 6 | 2 | 4 | |
| | | 肺胞マクロファージ | 9 | 6 | 4 | 11 | 7 | 10 | 6 | 13 | |
| | | 外来性異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 肝 | | うっ血 | 3 | 5 | 3 | 6 | 3 | 9 | 2 | 6 | |
| | | 出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | |
| | | 髓外造血亢進 | 1 | 3 | 3 | 3 | 5 | 6 | 5 | 7 | |
| | | 胆管拡張 | 9 | 9 | 9 | 12 | 6 | 4 | 2 | 15 | |
| | 洞様血管拡張/脈管拡張 | 1 | 1 | 5 | 2 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |
| | 肝海綿状変性 | 9 | 12 | 15 | 16 | 4 | 2 | 1 | 5 | | |
| | 慢性炎症 | 19 | 17 | 28 | 23 | 21 | 19 | 15 | 26 | | |
| | 胆管線維増多 | 17 | 15 | 23 | 18 | 14 | 8 | 6 | 18 | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-6 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|------------|----------------|------------------------|-------|----|----|-----|----|----|----|-----|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 | |
| 105週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 20 | 19 | 29 | 23 | 26 | 27 | 18 | 33 | |
| | | 肝 | 胆管過形成 | 20 | 19 | 28 | 23 | 22 | 20 | 14 | 31 |
| | (続き) | 胆管慢性炎症 | 20 | 19 | 29 | 22 | 25 | 24 | 16 | 29 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 22 | 0 | 0 | 0 | 29 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 1 | 8 | 0 | 0 | 0 | 18 | |
| | | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 1 | 0 | 2 | 0 | 7 | 5 | 5 | 3 | |
| | | び慢性肝細胞空胞化 | 0 | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 3 | |
| | | 肝細胞空胞化巣/領域 | 6 | 2 | 7 | 7 | 5 | 4 | 3 | 8 | |
| | | 好酸性細胞変性 | 15 | 17 | 23 | 19 | 18 | 12 | 12 | 23 | |
| | | 好塩基性細胞変性 | 12 | 11 | 19 | 13 | 18 | 20 | 13 | 22 | |
| | | 限局性壊死 | 2 | 3 | 1 | 1 | 4 | 5 | 1 | 4 | |
| | | 肝葉梗塞形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 被膜炎/線維性癒着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 腎 | うっ血 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 7 | 3 | 4 |
| | | 慢性進行性腎症 | 20 | 19 | 29 | 23 | 23 | 22 | 14 | 29 | |
| | 腎盂微小結石 | 0 | 3 | 0 | 6 | 19 | 22 | 14 | 16 | | |
| | 移行上皮過形成 | 9 | 12 | 14 | 12 | 23 | 26 | 18 | 27 | | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 両側性腎盂炎 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | | |
| | 腎盂拡張 | 1 | 1 | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | | |
| | 尿細管微小結石 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | | |
| | 近位尿細管上皮細胞色素沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | | |
| | 片側性腎盂炎 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | | |
| | のう胞 | 3 | 3 | 5 | 6 | 0 | 3 | 1 | 2 | | |
| | 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | タパク質性膨化(近位尿細管) | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 尿細管上皮細胞過形成 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 精 巢 | 動脈炎/動脈周囲炎 | 1 | 3 | 4 | 5 | | | | | |
| | | 片側性精子形成減少 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | |
| | | 両側性精子形成減少 | 0 | 0 | 2 | 1 | | | | | |
| | | 片側性精子形成欠如 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| | | 両側性精子形成欠如 | 0 | 0 | 2 | 0 | | | | | |
| | | 限局性石灰化 | 2 | 2 | 4 | 3 | | | | | |
| | | 間質細胞過形成 | 2 | 2 | 1 | 3 | | | | | |
| | 精 巢 上 体 | 血管周囲単核細胞浸潤 | 14 | 9 | 12 | 11 | | | | | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | | | | | |
| | | 精子未成熟/形態異常 | 2 | 0 | 4 | 1 | | | | | |
| | | 精子減少 | 1 | 0 | 6 | 1 | | | | | |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 2 | 0 | | | | | |
| | 卵 巢 | うっ血 | | | | | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 卵胞のう胞 | | | | | 15 | 14 | 9 | 16 | |
| | | 卵巣囊のう胞 | | | | | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 実質管状過形成 | | | | | | 24 | 25 | 18 | 23 | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-7 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|------------------------|-------------|----------------------|-------------|----|------|------|------|------|------|-----|------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 | |
| 全 動 物 | 臓 器 | 所 見 \ 検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 a | 70 a | 70 | 70 | |
| | | 下垂体 | うっ血 | 35 | 47 | 41 | 34 | 45 | 44 | 38 | 27 * |
| | | | 脈管拡張/洞様血管拡張 | 29 | 32 | 38 | 39 | 59 | 50 | 51 | 43 * |
| | | | 石灰化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | | 微小嚢胞 | 1 | 1 | 0 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 |
| | 限局性過形成 | | 12 | 11 | 13 | 8 | 8 | 12 | 9 | 10 | |
| | 甲状腺 | うっ血 | 24 | 24 | 19 | 25 | 24 | 22 | 20 | 18 | |
| | | 限局性線維増多 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | | ろ胞細胞過形成 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 限局性のう胞状過形成 | 1 | 4 | 1 | 12 * | 2 | 1 | 2 | 0 | |
| | | C細胞過形成 | 19 | 21 | 25 | 18 | 34 | 31 | 24 | 38 | |
| | 肺 | うっ血 | 33 | 33 | 26 | 33 | 25 | 23 | 23 | 17 | |
| | | 出血 | 2 | 4 | 5 | 3 | 5 | 1 | 1 | 2 | |
| | | 白血球増多 | 4 | 1 | 2 | 2 | 3 | 5 | 7 | 9 | |
| | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 70 | 68 | 67 | 66 | 68 | 68 | 69 | 69 | |
| | | 血管周囲好酸球浸潤 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 限局性肺炎 | 13 | 7 | 10 | 10 | 3 | 11 | 7 | 6 | |
| | | 化膿性炎症 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| | | 肺胞マクロファージ | 17 | 16 | 14 | 22 | 19 | 18 | 13 | 24 | |
| | | び慢性石灰化 | 5 | 0 | 3 | 8 | 2 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 外来性異物 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | | 限局性線維増多 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 気管支原性のう胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 肝 | うっ血 | 33 | 35 | 26 | 38 | 28 | 31 | 23 | 22 |
| | 出血 | | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | |
| | 髓外造血亢進 | | 3 | 4 | 5 | 6 | 13 | 14 | 18 | 18 | |
| | 色素沈着 | | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 4 | 3 | 1 | |
| | 胆管拡張 | | 10 | 19 | 13 | 15 | 7 | 7 | 5 | 17 | |
| | 洞様血管拡張/脈管拡張 | | 3 | 2 | 5 | 3 | 6 | 5 | 6 | 5 | |
| | 肝海綿状変性 | | 21 | 21 | 23 | 29 | 5 | 2 | 1 | 5 | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 慢性炎症 | 52 | | 53 | 57 | 59 | 46 | 48 | 45 | 53 | | |
| 胆管線維増多 | 40 | | 43 | 44 | 41 | 26 | 19 | 18 | 33 | | |
| 胆管過形成 | 53 | | 55 | 54 | 57 | 50 | 48 | 50 | 55 | | |
| 胆管慢性炎症 | 59 | | 62 | 63 | 64 | 65 | 61 | 54 | 62 | | |
| 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞肥大 | 0 | | 0 | 1 | 46 * | 0 | 0 | 0 | 52 * | | |
| 小葉中心性及び小葉中間性 肝細胞空胞化 | 0 | | 0 | 1 | 15 * | 0 | 0 | 1 | 30 * | | |
| 門脈周囲肝細胞空胞化 | 3 | 3 | 4 | 2 | 14 | 8 | 14 | 4 * | | | |
| び慢性肝細胞空胞化 | 4 | 9 | 11 | 13 | 6 | 6 | 6 | 5 | | | |
| 肝細胞空胞化巣/領域 | 11 | 6 | 12 | 15 | 6 | 7 | 4 | 9 | | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

a - 対照群雌1例の肺及び8ppm群雌1例の下垂体は紛失ため、検査できず。

* - Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)

表 1-8 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------------|----------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 全 動 物 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| | 肝 (続き) | 好酸性細胞変性 | 27 | 34 | 37 | 29 | 27 | 23 | 23 | 29 |
| | | 好塩基性細胞変性 | 23 | 22 | 28 | 23 | 41 | 43 | 36 | 30 |
| | | 小葉中心帯変性/壊死 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 5 |
| | | 限局性壊死 | 10 | 11 | 8 | 10 | 9 | 17 | 11 | 11 |
| | | 肝葉梗塞形成 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多核肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 被膜炎/線維性癒着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | うっ血 | 32 | 32 | 23 | 31 | 28 | 35 | 28 | 21 |
| | | 慢性進行性腎症 | 68 | 67 | 70 | 68 | 42 | 44 | 41 | 46 |
| | | 腎盂微小結石 | 3 | 6 | 7 | 11 | 46 | 49 | 48 | 43 |
| | | 移行上皮過形成 | 18 | 29 | 29 | 29 | 46 | 58 | 58 | 55 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 両側性腎盂炎 | 4 | 1 | 1 | 5 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | | 腎盂拡張 | 7 | 7 | 6 | 10 | 5 | 3 | 2 | 3 |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 尿細管微小結石 | 2 | 2 | 2 | 0 | 4 | 3 | 11 | 5 |
| | | 近位尿細管上皮細胞色素沈着 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 8 |
| | | 片側性腎盂炎 | 3 | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 | 2 | 4 |
| | | のう胞 | 13 | 9 | 12 | 16 | 1 | 5 | 3 | 4 |
| | | 石灰化 | 5 | 1 | 4 | 8 | 2 | 0 | 3 | 1 |
| | | 腎動脈石灰化 | 2 | 0 | 3 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腎盂腎炎 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | クバク質性膨化(近位尿細管) | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 0 |
| | | 尿細管上皮細胞過形成 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性化膿性腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 精 巢 | 出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | 急性炎症 | | 2 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | | 7 | 8 | 10 | 12 | | | | |
| | 片側性精子形成減少 | | 5 | 2 | 2 | 6 | | | | |
| | 両側性精子形成減少 | | 10 | 9 | 7 | 6 | | | | |
| | 片側性精子形成欠如 | | 1 | 1 | 1 | 4 | | | | |
| 両側性精子形成欠如 | 3 | | 4 | 4 | 3 | | | | | |
| 限局性石灰化 | 4 | | 4 | 7 | 13 | | | | | |
| 精 巢 上 体 | 間質細胞過形成 | 4 | 5 | 2 | 3 | | | | | |
| | 血管周囲単核細胞浸潤 | 35 | 26 | 25 | 28 | | | | | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 1 | 1 | 4 | 3 | | | | | |
| | 精子未成熟/形態異常 | 22 | 14 | 12 | 16 | | | | | |
| | 精子減少 | 7 | 11 | 12 | 13 | | | | | |
| | 化膿性炎症 | 1 | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| 卵 巢 | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 2 | 0 | | | | | |
| | うっ血 | | | | | 8 | 9 | 9 | 8 | |
| | 卵胞のう胞 | | | | | 31 | 23 | 23 | 29 | |
| | 卵巣囊のう胞 | | | | | 1 | 1 | 0 | 1 | |
| | 実質管状過形成 | | | | | 48 | 47 | 48 | 37 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

* - Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------------|------------|-----------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 投与量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 0~ 52週 死亡 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 6 | 2 | 3 | 2 | 1 | 5 | 2 | 4 |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下組織 | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 星状細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 乳 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | |
| 53週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 10 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| | 甲状腺 | C細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎髓質 | 悪性褐色細胞腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性ホリフ (B) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 乳 腺 | 線維腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| 54~ 104週 死亡 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 34 | 39 | 28 | 34 | 34 | 28 | 40 | 23 |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 頭 部 | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 横紋筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 口 腔 | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸 腔 | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 腹 腔 | 悪性中皮腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘液肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 病変部 皮 膚 | 角化棘細胞腫 (B) | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮脂腺腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平細胞乳頭腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮下組織 | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 陰核腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 病変部筋肉 | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 顆粒細胞腫瘍 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 星状細胞腫 (M) | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 19 | 27 | 21 | 30 | 30 | 20 | 30 | 20 |
| 癌 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 3 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個体別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------------|-----------|---|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 投与量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 54~ 104週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 34 | 39 | 28 | 34 | 34 | 28 | 40 | 23 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 1 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 0 | 1 |
| | | ろ胞細胞癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌 (M) | 2 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 心 | 心房-大静脈中皮腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | 尿細管上皮細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎髄質 | 良性褐色細胞腫 (B) | 1 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾 | 腺房細胞腺腫 (B) | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ラ氏島細胞腺腫 (B) | 3 | 4 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | ラ氏島細胞癌 (M) | 2 | 3 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| | | 悪性中皮腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | 卵 巢 | 良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性 ^ホ リーフ (B) | | | | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腺腫様 ^ホ リーフ (B) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 子宮頸部 | 平滑筋肉腫 (M) | | | | | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 前立腺 | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 乳 腺 | 線維腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 15 | 19 | 13 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 | 7 | 10 |
| | 腺胃部 | 平滑筋腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空 腸 | 癌 (M) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 盲 腸 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腸間膜リンパ節 | 血管腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| チンバル腺 | 癌 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 105週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 20 | 19 | 29 | 24 | 25 | 27 | 18 | 33 |
| | 造血系 | 悪性リンパ ^ホ 球性リンパ ^ホ 腫 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 頭 部 | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 腹 部 | 粘液腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性中皮腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 病変部皮膚 | 角化棘細胞腫 (B) | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮脂腺腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平細胞乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 毛嚢上皮腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平細胞癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 基底細胞癌 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個別別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-------------|-----------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 105週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 20 | 19 | 29 | 24 | 25 | 27 | 18 | 33 |
| | 皮下組織 | 線維腫 (B) | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 脂肪腫 (B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 星状細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 下垂体 | | | | | | | | |
| | 腺腫 (B) | 腺腫 (B) | 13 | 10 | 22 | 13 | 23 | 24 | 15 | 26 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 6 | 3 | 3 | 5 | 6 | 5 | 4 | 14 |
| | | ろ胞細胞癌 (M) | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | 胸 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾 | 血管肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | 尿細管上皮細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性混合腫瘍 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | 副腎髄質 | 良性褐色細胞腫 (B) | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵 | 腺房細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ラ氏島細胞腺腫 (B) | 2 | 0 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| | | ラ氏島細胞癌 (M) | 1 | 6 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 3 | 1 | 3 | 0 | | | | |
| | 卵 巢 | 良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B) | | | | | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性ポリープ (B) | | | | | 1 | 2 | 0 | 3 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 乳 腺 | 線維腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 18 | 19 | 16 | 23 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 6 | 8 | 5 |
| | 前胃部 | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 空 腸 | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 盲 腸 | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腸間膜リンパ節 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| チンバル腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個別別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|-----------------|--|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| | 投与量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| 臓 器 | 所 見\検査動物数 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | | 1 | 4 | 3 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 |
| | 細網肉腫 (M) | | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | 顆粒球性白血病 (M) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭 部 | 扁平細胞癌 (M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 横紋筋肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 口 腔 | 扁平細胞癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸 腔 | 線維肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 腹 腔 | 粘液腫 (B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 悪性中皮腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 粘液肉腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 神経線維肉腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全 病変部 皮 膚 | 角化棘細胞腫 (B) | | 3 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 皮脂腺腫 (B) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 扁平細胞乳頭腫 (B) | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 毛嚢上皮腫 (B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 基底細胞癌 (M) | | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 扁平細胞癌 (M) | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 動 皮下組織 | 線維腫 (B) | | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | 脂肪腫 (B) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 血管腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 線維肉腫 (M) | | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 神経線維肉腫 (M) | | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陰核腺 | 癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 病変部筋肉 | 線維肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 物 脳/脳幹 | 顆粒細胞腫瘍 (B) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 星状細胞腫 (M) | | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 下垂体 | 腺腫 (B) | | 33 | 40 | 44 | 43 | 57 | 47 | 46 | 47 |
| | 癌 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 0 |
| 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | | 1 | 2 | 3 | 6* | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | C細胞腺腫 (B) | | 8 | 4 | 5 | 7 | 11 | 8 | 4 | 15 |
| | ろ胞細胞癌 (M) | | 0 | 3 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | C細胞癌 (M) | | 2 | 3 | 0 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 胸 腺 | 癌 (M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 心 | 心房-大静脈中皮腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | | 0 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| | 肝細胞癌 (M) | | 1 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾 | 血管肉腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎 | 尿管上皮細胞癌 (M) | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 悪性混合腫瘍 (M) | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個体別表から作成した)

* - Cochran-Armitage傾向検定で有意差あり

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-5 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|-----------------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 投与量 (ppm) | | 対照 | 8 | 80 | 800 | 対照 | 8 | 80 | 800 |
| | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 全 | 副腎皮質 | 腺腫 (B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎髄質 | 良性褐色細胞腫 (B) | 2 | 5 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾 | 腺房細胞腺腫 (B) | 4 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ラ氏島細胞腺腫 (B) | 5 | 4 | 2 | 7 | 4 | 1 | 1 | 3 |
| | | ラ氏島細胞癌 (M) | 3 | 9 | 6 | 4 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 3 | 2 | 3 | 0 | | | | |
| | | 悪性中皮腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | 卵 巢 | 良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B) | | | | | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 動 | 子 宮 | 子宮内膜間質性ホリープ (B) | | | | | 2 | 4 | 0 | 3 |
| | | 腺腫様ホリープ (B) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 子宮頸部 | 平滑筋肉腫 (M) | | | | | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 物 | 前立腺 | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | 線維腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 39 | 34 | 36 | 37 |
| | 乳 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 14 | 15 | 15 | 18 |
| | 前胃部 | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腺胃部 | 平滑筋腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空 腸 | 癌 (M) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 盲 腸 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腸間膜リンパ節 | 血管腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| チンバル腺 | 癌 (M) | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腫 瘍 数 | 良 性 | | 69 | 66 | 72 | 75 | 120 | 100 | 92 | 114 |
| | 悪 性 | | 26 | 30 | 25 | 30 | 32 | 25 | 32 | 27 |
| 腫 瘍 総 数 | | | 95 | 96 | 97 | 105 | 152 | 125 | 124 | 141 |
| 腫瘍を持つ動物数 | | | 54 | 54 | 56 | 54 | 65 | 63 | 62 | 61 |

(B)：良性腫瘍、 (M)：悪性腫瘍 (申請者が個別別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③ 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 No.16)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：CrI：CD(SD)VAF/+ラット、開始時約46日齢、1群雄各60匹
投与後52週間時に各群10匹を中間屠殺した。

試験期間：104週間（1988年10月21日～1990年10月23日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として0、800及び1,600ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。なお、試験期間を通じてほぼ一定量の検体（体重1kgあたりmg）を投与するために摂餌量増加と比較して体重増加が非常に大きい投与4週時までは、以下に示すとおり各投与群ともに混餌濃度（ppm）を下げた。

| 投与量 (ppm) | 混餌濃度(ppm) | | |
|--------------|-----------|------|-------|
| | 1～2週 | 3～4週 | 5週以降 |
| 対 照 | 0 | 0 | 0 |
| 800 | 400 | 600 | 800 |
| 1,600 | 800 | 1200 | 1,600 |

試験項目及び結果：

一般状態及び生存率；一般状態及び生死を毎日観察した。

| 投与量 (ppm) | 対 照 | 800 | 1,600 | |
|-----------|-----|-----|-------|----|
| 生存率 (%) | 雄 | 42 | 40 | 55 |

統計処理法：National Cancer Institute Packageによる。

生存率に投与の影響は認められなかった。

全般的に所見は散発的に低頻度で認められており、その種類は当施設で使用しているラットで通常認められているものであることから、投与に関連があるとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

体重変化；投与開始から14週間は週1回、それ以後は2週間に1回全生存動物の体重を測定し、これらの値からRao法による実験的回帰関数及び分散分析を用いて体重増加量を求めた。

1,600ppm投与群において、体重変化量及び体重増加量が試験期間を通じて全般的に有意に減少し、さらに以下に示した時期に平均体重も有意に減少した。

| |
|--------------------------------|
| 1週－1.6%、13週－3.8%、26週－6.7% |
| 40週－8.0%、52週－9.8%、66週－10.6% |
| 78週－10.3%、90週－10.3%、104週－16.1% |

800ppm投与群では投与4週時の平均体重が有意に増加したが、これは偶発的な変動で投与とは無関係と見なした。体重変化量及び体重増加量も僅かに減少したが、投与とは無関係と見なした。

摂餌量及び食餌効率；体重測定時と同じ時期に摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

800及び1,600ppm投与群の総摂餌量に104週間の投与期間を通じて統計学的有意差は認められなかった。

800ppm投与群の週平均摂餌量は投与90週に有意に減少した。
各群の食餌効率の値に投与の影響はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、800及び1,600ppm投与群でそれぞれ30.42及び63.94 mg/kg/dayであった。

眼科学的検査；投与開始前は全動物を投与後52及び104週は対照群と1,600ppm投与群の全生存動物を対象として間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与の影響を示唆するような眼の異常は認められなかった。

血液学的検査；投与後14、27、53、79及び105週に1群雄各10匹ずつを対象として、眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、白血球百分率、血小板数、血球形態

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | |
|-----------|-------|-----|-----|
| 投与量 (ppm) | 1,600 | | |
| 検査時期 (週) | 14 | 53 | 79 |
| ヘモグロビン濃度 | | | ↓93 |
| ヘマトクリット値 | ↓96 | ↓93 | |
| 白血球数 | | | ↓70 |
| 補正白血球数 | | | ↓70 |
| 白血球百分率 | リンパ球 | | ↓72 |

表中の数値は、変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの Dunnett検定 (↑↓; P<0.05)

統計学的に有意な所見が幾つか認められたが、全期間を通じて一貫した所見はなく、変動の程度が小さいことから、いずれも毒性学的意義のある所見とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。なお、甲状腺機能検査のため、投与後85及び103週にトリヨードサイロニン、サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) も測定した。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩素、無機リン、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、AST、ALT、GGT

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | |
|-----------|-----|------|-------|-----|-----|
| 投与量 (ppm) | 800 | | 1,600 | | |
| 検査時期 (週) | 14 | 53 | 14 | 53 | 79 |
| AST | ↓88 | ↑113 | | | |
| ALT | ↓82 | | | | |
| 総蛋白 | | | ↑107 | | |
| アルブミン | | | ↑106 | | |
| カルシウム | | | ↑104 | | |
| 総ビリルビン | | | | | ↓33 |
| トリグリセリド | | ↓65 | ↓63 | ↓63 | |

表中の数値は、変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの。 Dunnett検定 (↑↓; P<0.05)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

- 1) 1,600ppm投与群で14週に中等度の脱水に起因すると思われる総蛋白、アルブミン及びカルシウムの一過性の有意な増加が認められた。
- 2) 1,600ppm投与群で14週に、800及び1,600ppm投与群で53週に動物の低栄養状態に起因すると思われるトリグリセリドの有意な減少が認められた。
- 3) 14週時800ppm投与群のAST及びALT並びに79週時1,600ppm投与群の総ビリルビンにおいて、有意な減少が認められた。
- 4) 1,600ppm投与群で103週にサイロキシンの有意な減少が認められ、TSHも85及び103週に有意ではないが、増加した。

以上、統計学的有意差が幾つか認められたが、毒性学的意義のある変動とは考えられなかった

尿検査；血液生化学検査と同時期に採取した16時間尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、尿量、尿沈渣の顕微鏡検査

尿検査結果は対照群と投与群で一般的に同等であった。

臓器重量；投与後52週の間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳及び脳幹、甲状腺／上皮小体、心、肝、脾、腎、副腎、精巣、精巣上体、卵巣

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | |
|--------------|-------|-------|-------|-----|-------|
| 検査時期 (週) | | 53 | | 105 | |
| 投与量 (ppm) | | 800 | 1,600 | 800 | 1,600 |
| 最終体重 | | | | | |
| 甲状腺／ 上皮小体 | 絶対体重 | ↑ 128 | ↑ 160 | | |
| | 対体重比 | ↑ 138 | ↑ 173 | | |
| | 対脳重量比 | ↑ 123 | ↑ 157 | | |
| 肝 | 絶対体重 | | ↑ 146 | | |
| | 対体重比 | ↑ 126 | ↑ 159 | | ↑ 133 |
| | 対脳重量比 | | ↑ 145 | | ↑ 117 |
| 腎 | 絶対体重 | | | | ↓ 79 |
| 脾 | 対体重比 | | ↑ 119 | | |
| 精巣 | 絶対体重 | | | | ↓ 80 |
| | 対体重比 | | ↑ 102 | | |
| 脳 | 対体重比 | | | | ↑ 116 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したもの。 Dunnett検定 (↑ ↓ ; P<0.05)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

肝の絶対重量及び相対重量の増加傾向が、中間屠殺及び最終屠殺の両時期で認められ、統計学的に有意な増加が1,600ppm投与群の絶対重量及び相対重量（対体重比及び対脳重量比）並びに800ppm投与群の対体重比に認められた。

中間屠殺時に800及び1,600ppm投与群で甲状腺／上皮小体の絶対重量及び対体重比の増加が認められた。脳、腎及び精巣の絶対重量の減少（ただし、脳は有意差なし）は最終体重も減少したことから、偶発的な変化であり、投与とは無関係と見なした。

肉眼的病理検査；52週間経過後の各群雄10匹及び104週間経過後の全ての生存動物をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。死亡または切迫屠殺した動物も同様に観察を行った。

検体投与に関連のある肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡、中間屠殺動物のすべてと試験終了時の対照群及び1,600ppm投与群の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。なお、腫瘍、肉眼的病変部、甲状腺、肺、肝、腎及び精巣については、800ppm投与群における中間屠殺及び試験終了時の全生存動物を加えて検査を行った。

腫瘍、肉眼的病変部、皮膚、脳及び脳幹、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、大腿骨、骨髄（胸骨、大腿骨）、唾液腺（顎下腺）、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（体部及び頸部）、膣、前立腺、精嚢及び凝固腺、乳腺（雌）、骨格筋、食道、胃（前胃部及び腺胃部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（下顎及び腸間膜）、坐骨神経、脊髓（頸部、胸部中央及び腰部）、眼球及びハーダー腺、チンバル腺、大動脈（胸部）

病理組織学的検査結果は、次頁の通りである。

[非腫瘍性病変]

検体投与に関連のある組織形態学変化が両検体投与群の肝及び1,600ppm投与群の甲状腺で認められた。その発生頻度及び程度を下表に示した。

| 性 別 | | 雄 | | |
|--------------------|------|-----|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 対 照 | 800 | 1,600 |
| 検査動物数 | | 60 | 60 | 60 |
| 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大 | 軽 微 | 0 | 5 | 1 |
| | 軽 度 | 0 | 24 | 5 |
| | 中等度 | 0 | 19 | 26 |
| | やや重度 | 0 | 0 | 20 |
| | 合 計 | 0 | 48 * | 52 * |
| 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞空胞化 | 軽 微 | 0 | 10 | 11 |
| | 軽 度 | 0 | 8 | 14 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 |
| | 合 計 | 0 | 18 * | 26 * |
| 甲状腺ろ胞細胞肥大 | | 1 | 0 | 21 * |

* : Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)。

さらに、1,600ppm投与群で発生頻度が増加したが、検体の影響とは考えられない所見として精巢の精子形成欠如（両側性）が認められた。精子形成能低下はおそらく連続する変化の一部であることから、その発生頻度を程度別に以下の表に示したが、これらの発生頻度は当研究所で認められた類似病変の背景データの範囲内であった。

| 性 別 | 雄 | | |
|------------------|----|------|-------|
| 投与量 (ppm) | 対照 | 800 | 1,600 |
| 所見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 |
| 精子形成能正常 | 51 | 51 | 42 |
| 精子形成能低下、片側性 | 1 | 4 a) | 4 a) |
| 精子形成能低下、両側性 | 3 | 1 | 3 |
| 精子形成欠如、片側性 | 4 | 1 a) | 4 a) |
| 精子形成欠如、両側性 | 1 | 4 | 8 * |
| 精子形成能低下を示す動物の合計数 | 9 | 9 | 18 |

a) 各群1例ずつは精子形成能低下及び片側性精子形成欠如の両方を持っていた。

* : Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)。

なお、これらの類似病変の背景データを以下に示す。

萎縮/退行性変性 - 40.0%以下

精子減少/片側性、両側性精子形成減少 - 33.3%以下

精子形成欠如/片側性、両側性精子形成欠如 - 15.6%以下

[腫瘍性病変]

検体投与に関連のある組織形態学変化が1,600ppm投与群の甲状腺で認められた。その発生頻度及び程度を下表に示した。

| 投与量 (ppm) | 対 照 | 800 | 1,600 |
|-----------|-----|-----|-------|
| 検査動物数 | 60 | 60 | 60 |
| 甲状腺ろ胞細胞腺腫 | 2 | 5 | 9 a) |
| 甲状腺ろ胞細胞癌 | 2 | 0 | 2 a) |

a) : 1例は腺腫と癌を両方持っていた。

甲状腺に認められたこれらの腫瘍の修正罹患率をDinse and Lagakosのロジスティック計算法で解析した結果、腺腫の修正罹患率に有意な増加傾向が認められ、1,600ppm投与群では有意な増加も認められた。癌の罹患率は増加しなかった。全腫瘍の罹患率には統計学的に有意な変動は認められなかった。尚、甲状腺におけるろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌の発生頻度に関する背景対照データを以下の表に示した。

| 所 見 | 発生頻度% (発生動物数/検査動物数) | |
|-----------|---------------------|-------------------------|
| | 平 均 | 範 囲 |
| 甲状腺ろ胞細胞腺腫 | 4.9 (13/266) | 3.1~14.8 (1/32~4/27) |

その結果、1,600ppm投与群に認められた甲状腺のろ胞細胞腺腫の発生頻度 (60例中9例、15%) は当研究所の背景対照データの範囲内にあった。

また、悪性リンパ腫は1,600ppm投与群で60例中7例であるのに対して対照群及び800ppm投与群でそれぞれ2及び1例であった。この所見はFisherの直接確率検定で有意ではなく、検体投与とは無関係と考えられた。それ以外の腫瘍を含む自然発生性の病変はその種類及び程度ともに本系統の同一週齢のラットで発生するものであり、検体投与の影響はなかった。

なお、主要な組織・臓器における非腫瘍性病変を表 1-1~1-5に、全ての腫瘍性病変を表 2-1~2-3に示した。

以上の結果から、本剤のラットに対する104週間飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験の影響として、800及び1,600ppm投与群に肝重量の増加、小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大並びに肝細胞空胞化が、1,600ppm投与群に体重減少、甲状腺/上皮小体重量の増加、ろ胞細胞肥大の顕著な増加及びろ胞細胞腺腫の軽度の増加が、認められた。1,600ppm投与群で毒性所見が認められたので、本試験は最大耐量で行われたと言える。

表 1-1 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | |
|-----------------|-------------|--------------------|------------------|-----|-------|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 800 | 1,600 | |
| 0～ 52週 死亡 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 3 | 5 | |
| | 甲状腺 | うっ血 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 肺 | うっ血 | 2 | 0 | 2 |
| | | | 白血球増多 | 0 | 0 | 1 |
| | | | 気管支周囲/血管周囲リンパ球浸潤 | 2 | 3 | 5 |
| | 肺胞マクロファージ | | 0 | 1 | 0 | |
| | 肝 | うっ血 | 2 | 0 | 2 | |
| | | 出血 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 髓外造血亢進 | 0 | 1 | 2 | |
| | | 慢性炎症 | 1 | 2 | 2 | |
| | | 胆管線維増多 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 胆管過形成 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 胆管慢性炎症 | 1 | 2 | 2 | |
| | | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 0 | 1 | 0 | |
| | | び慢性肝細胞空胞化 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 小葉中心帯変性/壊死 | 0 | 0 | 2 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大 | 0 | 2 | 3 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 2 | |
| | | 腎 | うっ血 | 2 | 0 | 2 |
| | 慢性進行性腎症 | | 0 | 3 | 4 | |
| | 移行上皮過形成 | | 0 | 0 | 1 | |
| | 腎盂拡張 | | 0 | 2 | 1 | |
| | 尿細管拡張 | | 0 | 1 | 0 | |
| | 尿細管微小結石 | | 1 | 1 | 2 | |
| | 片側性腎盂炎 | | 0 | 0 | 1 | |
| | 精巣 | 限局性出血 | 0 | 1 | 0 | |
| | 53週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 |
| | | 甲状腺 | ろ胞細胞肥大 | 0 | 0 | 8 |
| | | | 限局性のろ胞状過形成 | 0 | 0 | 1 |
| | | | C細胞過形成 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肺 | 気管支周囲/血管周囲リンパ球浸潤 | 10 | 10 | 8 |
| 限局性肺炎 | | | 0 | 0 | 1 | |
| 肺胞マクロファージ | | | 1 | 1 | 1 | |
| 肝 (続く) | | マクロファージ色素沈着 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 胆管拡張 | 3 | 4 | 3 | |
| | | 血栓 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 肝海綿状変性 | 0 | 0 | 2 | |
| | | 慢性炎症 | 10 | 10 | 10 | |
| | | 胆管線維増多 | 5 | 4 | 5 | |
| | | 胆管過形成 | 8 | 5 | 9 | |
| | | 胆管慢性炎症 | 10 | 10 | 10 | |
| | び慢性肝細胞空胞化 | 1 | 0 | 0 | | |
| | 肝細胞空胞化巣/領域 | 2 | 0 | 2 | | |
| 好酸性細胞変性 | 4 | 2 | 3 | | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

表 1-2 非腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | |
|--------------------|-------------------|--------------------|----------|-----|-------|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 800 | 1,600 | |
| 53週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | |
| | 肝 (続き) | 好塩基性細胞変性 | 1 | 0 | 2 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大 | 0 | 10 | 10 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞空胞化 | 0 | 7 | 10 | |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 2 | |
| | | 限局性被膜線維増多 | 0 | 1 | 1 | |
| | 腎 | 慢性進行性腎症 | 8 | 10 | 10 | |
| | | 移行上皮過形成 | 2 | 2 | 0 | |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 片側性腎盂炎 | 3 | 2 | 0 | |
| | 精巣 | 精子形成欠如、片側性 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 精子形成欠如、両側性 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 限局性石灰化 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 間質細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | |
| | 54~ 104週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 27 | 27 | 18 |
| | | 甲状腺 | うっ血 | 12 | 9 | 9 |
| 被膜線維増多 | | | 1 | 0 | 0 | |
| ろ胞細胞肥大 | | | 1 | 0 | 1 | |
| C細胞過形成 | | | 3 | 5 | 3 | |
| 肺 | | うっ血 | 19 | 16 | 11 | |
| | | 限局性出血 | 2 | 1 | 0 | |
| | | 白血球増多 | 3 | 3 | 1 | |
| | | 気管支周囲/血管周囲リンパ球浸潤 | 27 | 25 | 15 | |
| | | 限局性肺炎 | 3 | 2 | 2 | |
| | | 肺胞マクロファージ | 10 | 9 | 6 | |
| | | 石灰化 | 1 | 3 | 0 | |
| | | 被膜線維増多 | 1 | 0 | 0 | |
| 肝 (続く) | | うっ血 | 19 | 16 | 11 | |
| | | 出血 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 髓外造血亢進 | 3 | 5 | 1 | |
| | | マクロファージ色素沈着 | 2 | 5 | 2 | |
| | | 胆管拡張 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 肝海綿状変性 | 5 | 8 | 5 | |
| | | 慢性炎症 | 23 | 12 | 7 | |
| | | 胆管線維増多 | 17 | 13 | 9 | |
| | | 胆管過形成 | 18 | 19 | 10 | |
| | | 胆管慢性炎症 | 25 | 20 | 13 | |
| | | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 3 | 5 | 2 | |
| | | びまん性肝細胞空胞化 | 6 | 5 | 2 | |
| | | 肝細胞空胞化巣/領域 | 3 | 1 | 1 | |
| | | 好酸性細胞変性 | 6 | 3 | 4 | |
| | | 好塩基性細胞変性 | 3 | 3 | 1 | |
| | | 小葉中心帯変性/壊死 | 2 | 3 | 1 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大 | 0 | 16 | 12 | |
| 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞空胞化 | | 0 | 3 | 2 | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

表 1-3 非腫瘍性病変

| 検査 | 性 別 | 雄 |
|----|-----|---|
|----|-----|---|

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| 時期 | 投与量 (ppm) | | 対照 | 800 | 1,600 |
|------------|------------------|-------------|----|-----|-------|
| 54～ | 臓器 | 所見\検査動物数 | 27 | 27 | 18 |
| 104週 死亡 | 肝 (続き) | 限局性壊死 | 6 | 4 | 0 |
| | | 限局性被膜線維増多 | 1 | 1 | 0 |
| | | 結節状再生 | 0 | 0 | 1 |
| | 腎 | うっ血 | 21 | 11 | 5 |
| | | 慢性進行性腎症 | 27 | 26 | 16 |
| | | 腎盂微小結石 | 3 | 3 | 3 |
| | | 移行上皮過形成 | 9 | 12 | 6 |
| | | 両側性腎盂炎 | 1 | 1 | 1 |
| | | 腎盂拡張 | 3 | 3 | 1 |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 1 | 0 |
| | | 尿細管微小結石 | 0 | 1 | 0 |
| | | 片側性腎盂炎 | 2 | 1 | 0 |
| | | のう胞 | 5 | 4 | 3 |
| | | 石灰化 | 0 | 3 | 0 |
| | 精巣 | 動脈炎/動脈周囲炎 | 4 | 2 | 1 |
| | | 精子形成能低下、片側性 | 1 | 3 | 0 |
| | | 精子形成能低下、両側性 | 3 | 1 | 3 |
| | | 精子形成欠如、片側性 | 1 | 1 | 2 |
| | | 精子形成欠如、両側性 | 1 | 4 | 1 |
| | | 限局性石灰化 | 3 | 2 | 3 |
| 間質細胞過形成 | | 3 | 1 | 0 | |
| 105週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 21 | 20 | 27 |
| 甲状腺 | うっ血 | 1 | 1 | 1 | |
| | ろ胞、のう胞 | 0 | 0 | 1 | |
| | ろ胞細胞肥大 | 0 | 0 | 12 | |
| | 限局性のう胞状過形成 | 0 | 0 | 1 | |
| | C細胞過形成 | 6 | 8 | 7 | |
| 肺 | うっ血 | 1 | 0 | 0 | |
| | 気管支周囲/血管周囲リンパ球浸潤 | 21 | 20 | 27 | |
| | 限局性肺炎 | 3 | 3 | 6 | |
| | 肺胞マクロファージ | 5 | 9 | 12 | |
| | 被膜線維増多 | 0 | 0 | 1 | |
| 肝 (続く) | うっ血 | 1 | 3 | 2 | |
| | 髓外造血亢進 | 1 | 1 | 2 | |
| | マクロファージ色素沈着 | 1 | 1 | 2 | |
| | 胆管拡張 | 3 | 3 | 3 | |
| | 洞様血管拡張/脈管拡張 | 3 | 2 | 0 | |
| | 肝海綿状変性 | 14 | 12 | 13 | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | |
| | 慢性炎症 | 20 | 20 | 24 | |
| | 胆管線維増多 | 12 | 13 | 17 | |
| | 胆管過形成 | 19 | 19 | 27 | |
| | 胆管慢性炎症 | 21 | 20 | 27 | |
| 門脈周囲肝細胞空胞化 | 1 | 0 | 0 | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

表 1-4 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | |
|----------|-----------|--|----|-----|-------|
| | 投与量 (ppm) | | 対照 | 800 | 1,600 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| | | | | | | |
|------------|-----------|--------------------|----------|----|-----|----|
| 105週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 21 | 20 | 27 | |
| | 肝 (続き) | 肝細胞空胞化巣/領域 | 10 | 8 | 7 | |
| | | 好酸性細胞変性 | 18 | 17 | 17 | |
| | | 好塩基性細胞変性 | 3 | 4 | 7 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大 | 0 | 20 | 27 | |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞空胞化 | 0 | 8 | 13 | |
| | | 限局性壊死 | 0 | 2 | 1 | |
| | | 限局性被膜線維増多 | 1 | 1 | 0 | |
| | | 結節状再生 | 0 | 0 | 1 | |
| | 腎 | うっ血 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 慢性進行性腎症 | 21 | 20 | 27 | |
| | | 腎盂微小結石 | 0 | 2 | 4 | |
| | | 移行上皮過形成 | 3 | 3 | 9 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 両側性腎盂炎 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 腎盂拡張 | 2 | 1 | 0 | |
| | | のう胞 | 6 | 1 | 4 | |
| | 精巣 | 限局性出血 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 5 | 1 | 5 | |
| | | 精子形成能低下、片側性 | 0 | 1 | 4 | |
| | | 精子形成欠如、片側性 | 2 | 0 | 2 | |
| | | 精子形成欠如、両側性 | 0 | 0 | 6 | |
| | | 限局性石灰化 | 1 | 1 | 3 | |
| | | 間質細胞過形成 | 3 | 1 | 3 | |
| | 全 動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 |
| | | 甲状腺 | うっ血 | 13 | 10 | 11 |
| | | | 被膜線維増多 | 1 | 0 | 0 |
| ろ胞、のう胞 | | | 0 | 0 | 1 | |
| ろ胞細胞肥大 | | | 1 | 0 | 21* | |
| 限局性のう胞状過形成 | | | 0 | 0 | 2 | |
| C細胞過形成 | | | 9 | 14 | 10 | |
| 肺 | | うっ血 | 22 | 16 | 13 | |
| | | 限局性出血 | 2 | 1 | 0 | |
| | | 白血球増多 | 3 | 3 | 2 | |
| | | 気管支周囲/血管周囲リンパ球浸潤 | 60 | 58 | 55 | |
| | | 限局性肺炎 | 6 | 5 | 9 | |
| | | 肺胞マクロファージ | 16 | 20 | 19 | |
| | | 石灰化 | 1 | 3 | 0 | |
| | | 被膜線維増多 | 1 | 0 | 1 | |
| 肝 (続く) | | うっ血 | 22 | 19 | 15 | |
| | | 出血 | 1 | 1 | 1 | |
| | | 髓外造血亢進 | 4 | 7 | 5 | |
| | | マクロファージ色素沈着 | 3 | 6 | 5 | |
| | | 胆管拡張 | 3 | 4 | 3 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

* - Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)

表 1-5 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | |
|----------|-------------|----------|----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 800 | 1,600 |
| 全 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 |

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

| | | | | | |
|-------------|-----------|--------------------|-------|------|------|
| 動物 | 肝 (続き) | 洞様血管拡張／脈管拡張 | 3 | 2 | 0 |
| | | 血栓 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肝海綿状変性 | 19 | 20 | 20 |
| | | 動脈炎／動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 |
| | | 慢性炎症 | 54 | 44 * | 43 * |
| | | 胆管線維増多 | 34 | 31 | 31 |
| | | 胆管過形成 | 45 | 44 | 46 |
| | | 胆管慢性炎症 | 57 | 52 | 52 |
| | | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 4 | 6 | 2 |
| | | び慢性肝細胞空胞化 | 8 | 5 | 2 |
| | | 肝細胞空胞化巣／領域 | 15 | 9 | 10 |
| | | 好酸性細胞変性 | 28 | 22 | 24 |
| | | 好塩基性細胞変性 | 7 | 7 | 10 |
| | | 小葉中心帯変性／壊死 | 2 | 3 | 3 |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大 | 0 | 48 * | 52 * |
| | | 小葉中心性及び小葉中間性肝細胞空胞化 | 0 | 18 * | 26 * |
| | | 限局性壊死 | 8 | 6 | 5 |
| | | 限局性被膜線維過多 | 2 | 3 | 1 |
| | | 結節状再生 | 0 | 0 | 2 |
| | | 腎 | うっ血 | 24 | 11 * |
| | 慢性進行性腎症 | | 56 | 59 | 57 |
| | 腎盂微小結石 | | 3 | 5 | 7 |
| | 移行上皮過形成 | | 14 | 17 | 16 |
| | 動脈炎／動脈周囲炎 | | 0 | 1 | 0 |
| | 両側性腎盂炎 | | 1 | 1 | 2 |
| | 腎盂拡張 | | 5 | 7 | 2 |
| | 尿細管拡張 | | 0 | 2 | 0 |
| | 尿細管微小結石 | | 1 | 2 | 2 |
| | 片側性腎盂炎 | | 5 | 3 | 1 |
| | のう胞 | | 11 | 5 | 7 |
| | 石灰化 | | 0 | 3 | 0 |
| | 精 巢 | | 限局性出血 | 0 | 1 |
| | | 動脈炎／動脈周囲炎 | 9 | 3 | 6 |
| 精子形成能低下、片側性 | | 1 | 4 | 4 | |
| 精子形成能低下、両側性 | | 3 | 1 | 3 | |
| 精子形成欠如、片側性 | | 4 | 1 | 4 | |
| 精子形成欠如、両側性 | | 1 | 4 | 8 * | |
| 限局性石灰化 | | 5 | 3 | 7 | |
| 間質細胞過形成 | | 6 | 2 | 4 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

* - Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり(P < 0.05)

表 2-1 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | |
|-------------------|-------------|-----------------|----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 800 | 1,600 |
| 0～ 52週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 2 | 3 | 5 |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 皮下組織 | 粘液肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 |
| 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | |
| 53週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 |
| | 病変部皮膚 | 角化棘細胞腫 (B) | 0 | 1 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 |
| C細胞腺腫 (B) | | 0 | 0 | 2 | |
| 54～ 104週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 24 | 27 | 15 |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 2 | 1 | 5 |
| | | 組織球性肉腫 (M) | 0 | 3 | 3 |
| | 胸 腔 | 脂肪肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 病変部 皮 膚 | 角化棘細胞腫 (B) | 0 | 0 | 2 |
| | | 扁平細胞乳頭腫 (B) | 0 | 1 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 皮下組織 | 線維腫 (B) | 0 | 3 | 1 |
| | | 骨肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 乏枝神経腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | | 星状細胞腫 (M) | 1 | 1 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 18 | 18 | 12 |
| | | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 0 | 2 | 3 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 4 | 3 | 0 |
| | | ろ胞細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | | C細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/細気管支癌 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | 副腎髓質 | 良性褐色細胞腫 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | 膵 | 腺房細胞腺腫 (B) | 3 | 0 | 1 |
| | | ラ氏島細胞腺腫 (B) | 2 | 0 | 2 |
| | | ラ氏島細胞癌 (M) | 1 | 1 | 2 |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | 前立腺 | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 乳 腺 | 線維腺腫 (M) | 0 | 2 | 1 |
| | 筋 肉 | 扁平細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個体別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | |
|------------|-------------|-----------------|-----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対 照 | 800 | 1,600 |
| 105週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 24 | 20 | 30 |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | | 組織球性肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 腹 腔 | 神経節性神経腫 (B) | 0 | 0 | 1 |
| | 病変部 皮 膚 | 角化棘細胞腫 (B) | 1 | 2 | 1 |
| | | 扁平細胞乳頭腫 (B) | 0 | 2 | 1 |
| | | 線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | 皮下組織 | 扁平細胞癌 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 2 |
| | | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 |
| | 脳/脳幹 | 星状細胞腫 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 10 | 10 | 16 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 2 | 2 | 5 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 1 | 6 | 8 |
| | | ろ胞細胞癌 (M) | 2 | 0 | 1 |
| | | C細胞癌 (M) | 1 | 2 | 0 |
| | 胸 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 心 | 心内膜シュワン細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞癌 (M) | 1 | 2 | 2 |
| | 十二指腸 | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 癌 (M) | 1 | 0 | 1 |
| | 副腎髓質 | 良性褐色細胞腫 (B) | 0 | 0 | 1 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | 0 | 2 | 0 |
| | 脾 | 腺房細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 2 |
| | | ラ氏島細胞腺腫 (B) | 3 | 0 | 4 |
| | | ラ氏島細胞癌 (M) | 4 | 1 | 0 |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | 盲 腸 | 線維腫 (B) | 0 | 1 | 0 |
| | 結 腸 | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | 骨 | シュワン細胞腫 (B) | 1 | 0 | 0 |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個別別表から作成した)

表 2-3 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | |
|-------------|--------------|-----------------|-----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対 照 | 800 | 1,600 |
| 全 動 物 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 2 | 1 | 7 |
| | | 組織球性肉腫 (M) | 1 | 3 | 3 |
| | 胸 腔 | 脂肪肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 腹 腔 | 神経節性神経腫 (B) | 0 | 0 | 1 |
| | 病変部 皮 膚 | 角化棘細胞腫 (B) | 1 | 3 | 3 |
| | | 扁平細胞乳頭腫 (B) | 0 | 3 | 1 |
| | | 線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | 皮下組織 | 扁平細胞癌 (M) | 1 | 1 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 3 | 3 |
| | | 骨肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | | 粘液肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 2 |
| | | 乏枝神経腫 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | | 星状細胞腫 (M) | 1 | 1 | 1 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 28 | 29 | 29 |
| | | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 2 | 5 | 9 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 5 | 9 | 10 |
| | | ろ胞細胞癌 (M) | 2 | 0 | 2 |
| | | C細胞癌 (M) | 1 | 2 | 1 |
| | 胸 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 |
| | 心 | 心内膜シュワン細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 1 | 2 | 2 |
| | 肺 | 肺胞/細気管支癌 (M) | 0 | 1 | 0 |
| | 十二指腸 | 癌 (M) | 1 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 癌 (M) | 1 | 0 | 1 |
| | 副腎髄質 | 良性褐色細胞腫 (B) | 1 | 0 | 1 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | 0 | 2 | 0 |
| | 脾 | 腺房細胞腺腫 (B) | 3 | 1 | 3 |
| | | ラ氏島細胞腺腫 (B) | 5 | 0 | 6 |
| ラ氏島細胞癌 (M) | | 5 | 2 | 2 | |
| 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 2 | 0 | 0 | |
| 前立腺 | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | |
| 乳 腺 | 線維腺腫 (B) | 0 | 2 | 1 | |
| 盲 腸 | 線維腫 (B) | 0 | 1 | 0 | |
| 結 腸 | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | |
| 筋 肉 | 扁平細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | |
| | 血管肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | |
| 骨 | シュワン細胞腫 (B) | 1 | 0 | 0 | |
| 腫 瘍 数 | 良 性 | 50 | 56 | 67 | |
| | 悪 性 | 22 | 20 | 23 | |
| 腫 瘍 総 数 | | 72 | 76 | 60 | |
| 腫瘍を持つ動物数 | | 41 | 45 | 47 | |

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個別別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④ マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 No.17)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：Crl：CD-1(ICR)BRVAF/+マウス、開始時43日齢、1群雌雄各60匹
投与後52週時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間：78週間（1988年12月13日～1990年6月20日）

投与方法：検体をアセトンに溶解し、有効成分として雄では0、10、200及び650ppm、雌では0、10、650及び1,300ppmの濃度で飼料に混入して78週間にわたって自由に摂取させた。
検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び生存率；一般状態及び生死を毎日観察した。

試験終了時の調整生存率を以下に示す。

| 投与量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 (雄) / 650 (雌) | 650 (雄) / 1,300 (雌) |
|-----------|---|----|----|-------------------|---------------------|
| 生存率 (%) | 雄 | 80 | 80 | 85 | 80 |
| | 雌 | 75 | 84 | 77 | 78 |

統計処理法：National Cancer Institute Package

生存率は全群とも同等でかつ70%を上回る値であり、投与の影響は認められなかった。全般的に組織腫瘍を含む得られた所見は散発的に低頻度で認められており、その種類は当施設の同一種マウスで通常認められているものであることから、投与に関連があるとは考えられなかった。

体重変化；投与1週間前から14週までは週1回、それ以降は2週間に1回全生存動物の体重を測定し、これらの値からRao法による実験的回帰関数及び分散分析を用いて体重増加量を求めた。

体重変化量の対照群に対する割合と体重増加量の解析結果を以下に示した。

① 体重変化量の対照群に対する割合 (%)

| 性 別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | 10 | 200 | 650 | 10 | 650 | 1,300 |
| 投与量 (ppm) | 10 | 200 | 650 | 10 | 650 | 1,300 |
| 0~13週 | -5.48 | -9.59 | -19.18 | 0.00 | -9.52 | -7.94 |
| 0~26週 | 0.00 | -4.12 | -16.49 | 0.00 | -3.75 | -5.00 |
| 0~52週 | 0.00 | -7.14 | -19.64 | +7.45 | -3.19 | -6.38 |
| 0~78週 | +3.60 | +3.60 | -12.61 | +3.74 | -4.67 | -1.87 |

② 体重増加量

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|--------|
| | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 投与量 (ppm) | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 0~13週 | 0.0024 | 0.0023 | 0.0022 | 0.0020* | 0.0019 | 0.0019 | 0.0017* | 0.0017 |
| 0~26週 | 0.0044 | 0.0044 | 0.0043 | 0.0037* | 0.0029 | 0.0029 | 0.0029 | 0.0028 |
| 0~40週 | 0.0058 | 0.0057 | 0.0053 | 0.0047* | 0.0040 | 0.0041 | 0.0036 | 0.0036 |
| 0~52週 | 0.0054 | 0.0054 | 0.0051 | 0.0043 | 0.0038 | 0.0042 | 0.0038 | 0.0036 |

Dunnett検定 *：対照群に比して有意差あり (P<0.05)。

雄では、650ppm投与群で体重の有意な減少が投与13、40及び52週に、これに一致する体重変化量の有意な減少が0~13週、0~26週、0~40週、0~52週、0~64週及び0~78週に認められ、さらに体重増加量の有意な減少も0~13週、0~26週及び0~40週に認められた。

200ppm投与群でも対照群に対する体重変化量が0~13週、0~26週、0~52週で減少したが、0~78週では増加したことから、この所見は投与に関連があるとは考えられなかった。

一方、雌において650及び1,300ppm投与群でみられた対照群に対する体重変化量が減少及び投与0~13週に650ppm投与群でみられた体重増加量の有意な減少は変動の程度が小さく、投与に関連があるとは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率；体重測定時と同じ時期に摂餌量を測定し、食餌効率は52週まで算出した。

10、200及び650ppm投与群雄で投与13週、並びに10及び650ppm投与群雌で投与4週に摂餌量の有意な減少が認められ、さらに総摂餌量でも10ppm投与群で1~13週、1~52週、1~64週及び1~78週、650ppm投与群雄で1~4週、10及び1,300ppm投与群雌で1~4週に有意な減少が認められたが、これらは偶発的な投与に無関係な所見と考えられた。

雌雄の各群とも食餌効率に検体投与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わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 10 | 200 (雄) / 650 (雌) | 650 (雄) / 1,300 (雌) |
|----------------------|---|------|-------------------|---------------------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 1.28 | 26.28 | 85.26 |
| | 雌 | 1.59 | 104.64 | 208.84 |

血液学的検査；投与後53及び79週に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩洞から血液を採取し、白血球百分率及び血球形態を検査した。さらに、対照群、雄の650ppm投与群及び雌の1,300ppm投与群については大腿骨から骨髓を採取し、塗沫標本を作製し、骨髓系／赤芽球系比 (M/E比) を算定した。

650ppm投与群雄と1,300ppm投与群雌で投与後53週に有棘赤血球の発生頻度及び程度の増加が認められたが、79週では対照群とで差がないことから、この度合の低い一過性の増加に生物学的意義はないと考えられた。

投与群と対照群との間で白血球百分率及びM/E比に統計学的有意差は認められなかった。

臓器重量；投与後52週の間屠殺群と試験終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳及び脳幹、肝及び胆嚢、腎、副腎、精巣、卵巣

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | 雌 | | | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 検査時期 (週) | | 52 | 終了時 | | 52 | | 終了時 | |
| 投与量 (ppm) | | 650 | 200 | 650 | 650 | 1,300 | 650 | 1,300 |
| 最終体重 | | | | | | | | |
| 肝 | 絶対重量 | ↑ 127 | ↑ 110 | ↑ 138 | ↑ 133 | ↑ 160 | ↑ 118 | ↑ 161 |
| | 対体重比 | ↑ 134 | ↑ 109 | ↑ 141 | ↑ 127 | ↑ 155 | ↑ 120 | ↑ 159 |
| | 対脳重量比 | ↑ 129 | ↑ 113 | ↑ 140 | ↑ 131 | ↑ 160 | ↑ 119 | ↑ 161 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したものである。Dunnnett検定 (↑ ; P<0.05)

肝の重量、対体重比及び対脳重量比の有意な増加が中間屠殺時の雄の650ppm投与群及び雌の650ppm以上の投与群並びに、最終屠殺時の雄の200ppm以上の投与群及び雌の650ppm以上の投与群で認められた。

それ以外の臓器では投与に関連のある臓器重量の変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

中間屠殺時に認められた所見は対照群及び投与群ともに同等であるが、あるいは偶発的な所見であった。

一方、途中死亡動物及び最終屠殺動物では検体投与に関連のある所見として650ppm投与群雄及び1,300ppm投与群雌に肝腫脹の発生頻度の増加が認められた。肝腫脹の発生頻度を下表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 最終屠殺 | 1/39 | 0/39 | 0/40 | 3/39 | 1/35 | 0/40 | 0/36 | 4/39 |
| 途中死亡 | 1/11 | 2/11 | 3/10 | 4/11 | 2/15 | 4/10 | 3/14 | 4/11 |
| 合 計 | 2/50 | 2/50 | 3/50 | 7/50 | 3/50 | 4/50 | 3/50 | 8/50 |

(注) 表中の数値：発生動物数/検査動物数

さらに、1,300ppm投与群雌に肝腫瘍の総発生頻度、すなわち途中死亡と最終屠殺動物の合計に僅かな増加が認められたが、これはおそらく対照群の総発生頻度が通常よりも低いためであり、その毒性学的意義は疑わしい。

尚、肝腫瘍の発生頻度を下の表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 最終屠殺 | 6/39 | 3/39 | 7/40 | 8/39 | 0/35 | 1/40 | 0/36 | 4/39 |
| 途中死亡 | 2/11 | 1/11 | 1/10 | 1/11 | 0/15 | 0/10 | 0/14 | 1/11 |
| 合 計 | 8/50 | 4/50 | 8/50 | 9/50 | 0/50 | 1/50 | 0/50 | 5/50 |

(注) 表中の数値：発生動物数/検査動物数

中間屠殺時または最終屠殺時に得られたそれ以外の所見は、対照群及び投与群ともに同等であるか、あるいは偶発的な所見であった。

病理組織学的検査；途中死亡動物のすべて並びに中間屠殺及び試験終了時の対照群、雄の

650ppm投与群及び雌の1,300ppm投与群の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

尚、肉眼的病変部、甲状腺、肺、肝、腎、精巣及び卵巣については中間屠殺及び試験終了時のすべての検体投与群の全生存動物を加えて検査を行った。

腫瘍、肉眼的病変部及び腫瘍、皮膚、脳及び脳幹、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、大腿骨（関節面を含む）、骨髄（胸骨及び大腿骨）、唾液腺（顎下腺）、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮及び頸部、腔、前立腺、精囊及び凝固腺、乳腺（雌のみ）、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（下顎及び腸間膜）、坐骨神経、脊髓（頸部、胸部中央及び腰部）、眼球及びハーダー腺、胆嚢、大動脈（胸部）

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

検体投与に関連する組織形態学的変化として、200及び650ppm投与群雄並びに650及び1,300ppm投与群雌に小葉中心性及び小葉中間性肝細胞肥大並びに肝細胞空胞化の発生頻度及び程度の増加が認められ、その発生頻度を以下の表に示した。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|------|------|-----------------|---------|---------|-----------------|------|-----------------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 検査動物数 | | 60 | 59 ^a | 60 | 60 | 58 ^a | 60 | 57 ^a | 60 |
| 肝細胞 肥 大 | 中間屠殺 | 1/10 | 0/10 | 5/10 | 10/10 | 0/10 | 0/10 | 5/10 | 10/10 |
| | 途中死亡 | 1/11 | 1/10 | 4/10 | 7/11 | 1/13 | 0/10 | 7/11 | 4/11 |
| | 最終屠殺 | 2/39 | 3/39 | 13/40 | 38/39 | 0/35 | 1/40 | 22/36 | 35/39 |
| | 合 計 | 4/60 | 4/59 | 22/60 * | 55/60 * | 1/60 | 1/60 | 34/57 * | 49/60 * |
| 肝細胞 空胞化 | 中間屠殺 | 2/10 | 0/10 | 4/10 | 3/10 | 1/10 | 1/10 | 6/10 | 4/10 |
| | 途中死亡 | 0/11 | 0/10 | 0/10 | 0/11 | 0/13 | 0/10 | 0/11 | 0/10 |
| | 最終屠殺 | 0/39 | 1/39 | 7/40 | 28/39 | 3/35 | 0/40 | 14/36 | 27/39 |
| | 合 計 | 2/60 | 1/59 | 11/60 * | 31/60 * | 4/58 | 1/60 | 20/57* | 31/60 * |

(注) 表中の数値：発生動物数/検査動物数

a：自己融解した組織は含まず

*：Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり (P<0.05)

最終屠殺時に対照群を含む全群の多数例の間で炎症性病変として小肉芽腫、亜急性炎症巣、リンパ系浸潤巣、色素沈着、限局性壊死及び単細胞壊死が認められたが、同様の所見が本試験のモニター用動物にもみられ、血清学的検査でマウス肝炎ウイルス (MHV) 陽性であったことから、血清学的データがなくとも試験群の動物にもMHV感染が及んでいるとみるのが妥当であろう。

しかしながら、このMHV感染における典型的な侵襲過程を示す所見によって肝毒性の特徴的所見である肝細胞肥大及び空胞化の像が隠されたわけではなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

[腫瘍性病変]

さらに、肝細胞の増生性病変の発生頻度が10ppm投与群雄で減少し、650ppm投与群雄と1,300ppm投与群雌で意義が不明だが、やや増加した。

これらの発生頻度を次頁の表に示した。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|---------|----|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----|-----------------|-------|
| | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 検査動物数 | | 60 | 59 ^a | 60 | 60 | 58 ^a | 60 | 57 ^a | 60 |
| 発 生 動物数 | 肝細胞過形成 | 3 | 0 | 1 | 7 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | 肝細胞腺腫 | 8 | 1 | 8 ^b | 6 ^b | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 肝細胞癌 | 1 | 1 | 3 | 5 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 腺腫と癌の合計 | 9 | 2 | 10 | 10 | 0 | 1 | 0 | 5 |

a : 自己融解した組織は含まず b : 1例は癌も持っていた。

肝に認められた肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度をDinse and Lagakosのロジスティック罹病率計算法で統計検定した。

(統計検定結果)

雄：肝細胞癌及び腺腫と癌の合計の発生頻度に有意な陽性傾向が認められたが、対照群と投与群との比較では、10ppm投与群を除き、有意差は認められなかった。10ppm投与群の肝細胞腺腫及び腺腫と癌の合計の発生頻度は有意に減少した。特に、この腺腫の発生頻度1.7% (1/59) が背景データの最も低い値 (2.0%) よりも低かったことから、200及び650ppm群の肝細胞腫瘍の増加は不規則な生物学的変動によるものであろう。

雌：対照群と投与群との比較では、1,300ppm投与群で腺腫と癌の合計の発生頻度が有意に増加したが、その大きな原因は対照群で肝細胞腫瘍が全く認められなかったからである。さらに、腺腫と癌の合計の発生頻度は、8.3% (5/60) であり、基本的に背景データの値(0%~6.1%)の範囲内であった。

従って、これらの結果から検体がマウスに対して発癌性を有すると結論するための十分な証拠は得られなかった。

主要な臓器の組織における非腫瘍性病変を表1-1~1-5に、すべての腫瘍性病変を表2-1及び2-2に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスに対する78週間飼料混入投与による発癌性試験の影響として、650ppm投与群雄に体重減少が、200及び650ppm投与群雄並びに650及び1,300ppm投与群雌に肝重量の増加及び肝の組織形態学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも10ppm（雄；1.28 mg/kg/day、雌；1.59 mg/kg/day）であると判断される。本剤がマウスに対して発癌性を有すると結論するための十分な証拠は得られなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-1 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|-------------|----------------------|----------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 0~ 52週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 3 | 3 | 2 | 5 | 7 a | 4 a | 7 a | 3 |
| | | 肺 | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 亜急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 白血球増多 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 異物性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝 | 微小肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| | | 骨髓系過形成 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 被膜化膿性肉芽腫性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | 慢性進行性腎症 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 | 2 | 4 | 1 |
| | | リンパ球浸潤 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 化膿性肉芽腫性炎症 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | | 水腎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 精 巢 | 化膿性肉芽腫性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| | 卵 巢 | 卵胞のう胞 | | | | | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | | 卵巣囊のう胞 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 53週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 甲状腺 | | | ろ胞のう胞 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺 | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 8 | 8 | 7 | 10 | 9 | 9 | 9 | 8 |
| | | 亜急性炎症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | | 胸膜線維増殖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝 | | 微小肉芽腫 | 3 | 2 | 1 | 4 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| | | リンパ球浸潤 | 4 | 5 | 3 | 6 | 2 | 6 | 4 | 4 |
| | | 肝細胞肥大 | 1 | 0 | 5 | 10 | 0 | 0 | 5 | 10 |
| | | 肝細胞空胞化 | 2 | 0 | 4 | 3 | 1 | 1 | 6 | 4 |
| | | 色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脈管拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 腎 (続く) | | 慢性進行性腎症 | 5 | 8 | 9 | 5 | 2 | 3 | 3 | 6 |
| | | リンパ球浸潤 | 6 | 7 | 7 | 6 | 8 | 8 | 6 | 7 |
| | | 尿細管微小結石 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | のう胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

a - 自己融解のため、検査できず。

(甲状腺-対照群、10ppm群及び650ppm群の雌でそれぞれ3、1及び2例)

(肝-対照群及び650ppm群の雌でそれぞれ2及び1例)

(卵巣-対照群及び650ppm群でそれぞれ2及び3例)

(腎-650ppm群の雌で1例)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-2 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 53週 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 腎 (続き) | 梗塞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多嚢胞腎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巢 | 変性 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 卵巢 | 卵胞のう胞 | | | | | 1 | 5 | 5 | 1 |
| 卵巣囊のう胞 | | | | | | 0 | 2 | 1 | 1 | |
| 54～ 78週 死亡 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 8 a | 8 a | 8 a | 6 a | 8 a | 6 | 7 a | 8 |
| | 甲状腺 | ろ胞のう胞 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺 | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 7 | 5 | 7 | 4 | 2 | 2 | 4 | 3 |
| | | 亜急性炎症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 白血球増多 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肺胞マクロファージ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 膿瘍 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | | 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 微小肉芽腫 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肝細胞肥大 | 1 | 1 | 4 | 3 | 0 | 0 | 4 | 3 |
| | | 色素沈着 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 骨髓系過形成 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイドーシス | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 膿瘍 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 亜急性炎症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | 慢性進行性腎症 | 1 | 1 | 7 | 3 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| | | リンパ球浸潤 | 3 | 2 | 4 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 尿細管微小結石 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | のう胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 化膿性肉芽腫性炎症 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイドーシス | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 尿細管色素沈着 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 尿細管過形成 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 乳頭壊死 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 水腎症 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 尿細管上皮細胞タンパク質小 滴 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

a - 自己融解のため、検査できず。

(甲状腺-対照群、200ppm群及び650ppm群の雄でそれぞれ1例)

(甲状腺-対照群及び650ppm群の雌でそれぞれ1例)

(肝-10ppm群の雄1例、650ppm群の雌で2例)

(卵巣-対照群で1例)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-3 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-------------|------------|---------|----|-----|-----|-----|----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 54~ 78週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 8 | 8 | 8 | 6 | 3 a | 6 | 7 | 8 |
| | | 精 巢 | 変性 | 2 | 2 | 2 | 0 | | | |
| | | 石灰化 | 1 | 2 | 2 | 0 | | | | |
| | | アミロイドーシス | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | 卵 巢 | 卵胞のう胞 | | | | | 3 | 2 | 4 | 5 |
| | 出血/血栓 | | | | | 3 | 0 | 3 | 0 | |
| 79週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 39 | 39 | 40 | 39 | 35 | 40 | 36 | 39 |
| | | 甲状腺 | ろ胞のう胞 | 3 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 4 |
| | | アミロイドーシス | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺 | 気管支周囲/血管周囲 | 27 | 30 | 30 | 28 | 29 | 37 | 32 | 29 |
| | | リンパ球浸潤 | | | | | | | | |
| | | 亜急性炎症 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肺胞過形成 | 3 | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 0 |
| | | 肺胞マクロファージ | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 膿瘍 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 異物性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | | | | | | | | | |
| | 肝 | 肝細胞過形成 | 3 | 0 | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | | 微小肉芽腫 | 8 | 10 | 21 | 21 | 10 | 14 | 8 | 10 |
| | | リンパ球浸潤 | 14 | 15 | 21 | 21 | 14 | 18 | 13 | 15 |
| | | 肝細胞肥大 | 2 | 3 | 13 | 38 | 0 | 1 | 22 | 35 |
| | | 肝細胞空胞化 | 0 | 1 | 7 | 28 | 3 | 0 | 14 | 27 |
| | | 色素沈着 | 2 | 2 | 6 | 15 | 10 | 14 | 8 | 11 |
| | | 脈管拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 1 | 5 | 4 | 11 | 3 | 5 |
| | | 骨髓系過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 亜急性炎症 | 13 | 4 | 8 | 2 | 18 | 23 | 14 | 12 |
| | | のう胞 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 単細胞壊死 | 0 | 0 | 2 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 梗塞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 石灰化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肥満細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 好酸球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 胆管過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腎 | 慢性進行性腎症 | 25 | 18 | 17 | 20 | 14 | 12 | 10 |
| | リンパ球浸潤 | | 19 | 18 | 15 | 15 | 13 | 8 | 9 | 16 |
| 尿細管微小結石 | 0 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| のう胞 | 4 | | 9 | 9 | 6 | 4 | 8 | 3 | 8 | |
| 腎盂拡張 | 1 | | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| アミロイドーシス | 1 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 尿細管色素沈着 | 1 | | 3 | 4 | 3 | 7 | 0 | 1 | 6 | |
| 尿細管過形成 | 0 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 慢性被膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

a - 自己融解のため、検査できず (卵巣-対照群で1例)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-4 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-------------|----------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|-------|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 | |
| 79週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 39 | 39 | 40 | 39 | 35 | 40 | 36 | 39 | |
| | | 精 巢 | 変性 | 3 | 12 | 5 | 4 | | | | |
| | | | 石灰化 | 5 | 5 | 5 | 1 | | | | |
| | | | 集合管限局性過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | | 精液瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | 間質細胞過形成 | 0 | 2 | 1 | 0 | | | | | | |
| | 卵 巢 | 卵胞のう胞 | | | | | 27 | 25 | 22 | 26 | |
| | | 卵巣囊のう胞 | | | | | 3 | 3 | 8 | 1 | |
| | | 管状過形成 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 胚組織のう胞 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | アミロイドーシス | | | | | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| | | 出血/血栓 | | | | | 3 | 2 | 4 | 7 | |
| | | 顆粒層細胞過形成 | | | | | 2 | 0 | 0 | 2 | |
| | | 色素沈着 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 全 動 物 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 60 a | 60 a | 60 a | 60 a | 60 a | 60 a | 60 a | 60 |
| 甲状腺 | | | ろ胞のう胞 | 4 | 9 | 7 | 3 | 2 | 2 | 4 | 3 |
| | | アミロイドーシス | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 肺 | | 気管支周囲/血管周囲 リンパ球浸潤 | 43 | 44 | 44 | 44 | 42 | 50 | 47 | 41 | |
| | | 亜急性炎症 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 肺胞過形成 | 4 | 3 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 1 | |
| | | 白血球増多 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 肺胞マクロファージ | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 膿瘍 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 胸膜線維増殖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 異物性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| | | 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | |
| | | 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 肝 (続く) | | 肝細胞過形成 | 3 | 0 | 1 | 7 | 0 | 1 | 0 | 3 | |
| | | 微小肉芽腫 | 12 | 14 | 24 * | 27 * | 15 | 15 | 11 | 11 | |
| | | リンパ球浸潤 | 18 | 20 | 26 | 30 | 16 | 24 | 18 | 20 | |
| | | 肝細胞肥大 | 4 | 4 | 22 * | 55 * | 1 | 1 | 34 * | 49 * | |
| | | 肝細胞空胞化 | 2 | 1 | 11 * | 31 * | 4 | 1 | 20 * | 31 * | |
| | | 色素沈着 | 3 | 3 | 7 | 18 * | 11 | 14 | 8 | 12 | |
| | | 脈管拡張 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 1 | 7 | 5 | 12 | 5 | 8 | |
| | | 骨髓系過形成 | 2 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| アミロイドーシス | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 膿瘍 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

a - 自己融解のため、検査せず。

(甲状腺-対照群、200ppm群及び650ppm群の雄でそれぞれ1例)

(甲状腺-対照群、10ppm群及び650ppm群の雌でそれぞれ4、1及び3例)

(肝-10ppm群の雄で1例、対照群及び650ppm群の雌でそれぞれ2及び3例)

* - Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり (P < 0.05)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1-5 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|----------------|-------------|------|----|-----|-----|------|----|------|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 全 動 物 | 臓 器 | 所 見 \ 検査動物数 | 60 a | 60 | 60 | 60 | 60 a | 60 | 60 a | 60 |
| | 肝 (続き) | 亜急性炎症 | 13 | 4 | 9 | 2 * | 18 | 23 | 14 | 12 |
| | | のう胞 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 単細胞壊死 | 0 | 0 | 2 | 8 * | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 梗塞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 石灰化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜化膿性肉芽腫性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肥満細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 好酸球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胆管過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 腎 | 慢性進行性腎症 | 32 | 27 | 33 | 29 | 23 | 17 | 19 | 24 |
| | | リンパ球浸潤 | 29 | 27 | 27 | 27 | 21 | 19 | 16 | 23 |
| | | 尿細管微小結石 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | のう胞 | 5 | 9 | 10 | 6 | 4 | 8 | 3 | 8 |
| | | 化膿性肉芽腫性炎症 | 1 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂拡張 | 1 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 梗塞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多嚢胞腎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイドーシス | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 0 |
| | | 尿細管色素沈着 | 2 | 3 | 4 | 3 | 7 | 0 | 1 | 6 |
| | | 尿細管過形成 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 水腎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 尿細管上皮細胞タンパク質小滴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 慢性被膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 精 巢 | 変性 | 6 | 14 | 7 | 4 | | | | |
| | | 化膿性肉芽腫性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| | | 石灰化 | 6 | 7 | 7 | 1 | | | | |
| | | 集合管限局性過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 卵 巢 | 卵胞のう胞 | | | | | 31 | 33 | 33 | 32 |
| | | 卵巣囊のう胞 | | | | | 4 | 5 | 9 | 2 |
| 管状過形成 | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 胚組織のう胞 | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| アミロイドーシス | | | | | | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| 出血/血栓 | | | | | | 6 | 2 | 7 | 7 | |
| 顆粒層細胞過形成 | | | | | | 2 | 0 | 0 | 2 | |
| 色素沈着 | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

a - 自己融解のため、検査せず。

(肝-10ppm群の雄で1例、対照群及び650ppm群の雌でそれぞれ2及び3例)

(腎-650ppm群の雌で1例)

(卵巣-対照群及び650ppm群でそれぞれ3例)

* - Fisher-Irwin確率検定で対照群に比して有意差あり (P < 0.05)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|------------------|-------------|-----------------|-----------------|----|-----|-----|----|----|-----|-------|----|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 | |
| 0～ 52週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 4 | 3 | 3 | 5 | 7 | 4 | 7 | 3 | |
| | 造血系 | リンパ球性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 細毛肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 肺 | 肺胞気管支腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 53週 中間 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 膀胱 | 悪性肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 54～ 78週 死亡 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 7 | 8 | 7 | 6 | 8 | 6 | 7 | 8 | |
| | 造血系 | リンパ球性リンパ腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 | 0 | 4 | |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| | 脳及び脳幹 | 神経膠腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 髄膜腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 下垂体 | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫 (B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 肺胞/気管支癌 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | |
| | 腰部脊髄 | 髄膜腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 肝細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 副腎皮質 | 腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 子宮 | 子宮内膜間質性ポリープ (B) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 空腸 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | ハタゲ腺 | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 79週 屠殺 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 39 | 39 | 40 | 39 | 35 | 40 | 36 | 39 |
| 造血系 | | リンパ球性リンパ腫 (M) | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 | 3 | |
| | | 肥満細胞腫瘍 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 皮下 | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 皮膚 | | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 下垂体 | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 肺 | | 肺胞/気管支腺腫 (B) | 9 | 7 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | |
| | | 肺胞/気管支癌 (M) | 1 | 1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| 大腿骨骨髄 | | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | 7 | 1 | 6 | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| | | 肝細胞癌 (M) | 1 | 1 | 3 | 4 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎皮質 | | 腺腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 精巣 | | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| 卵巣 | | のう胞腺腫 (B) | | | | | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 子宮 | 子宮内膜間質性ポリープ (B) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 平滑筋腫 (B) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫 (M) | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 乳腺 | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| ハタゲ腺 | | 腺腫 (B) | 5 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個体別表から作成した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------------|-----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-------|
| | 投 与 量 (ppm) | | 対照 | 10 | 200 | 650 | 対照 | 10 | 650 | 1,300 |
| 全 動 物 | 臓 器 | 所 見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| | 造 血 系 | リンパ球性リンパ腫 (M) | 4 | 1 | 3 | 3 | 6 | 4 | 1 | 8 |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | | 肥満細胞腫瘍 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮 下 | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮 膚 | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳及び脳幹 | 神経膠腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄膜腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | ろ胞細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫 (B) | 11 | 7 | 5 | 6 | 5 | 5 | 6 | 7 |
| | | 肺胞/気管支癌 (M) | 1 | 2 | 5 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| | 大腿骨骨髓 | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腰部脊椎 | 髄膜腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫 (B) | 9 | 2 | 11 | 7 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 2 | 2 | 3 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 腺腫 (B) | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫瘍 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | 卵 巢 | のう胞腺腫 (B) | | | | | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性ポリープ (B) | | | | | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 平滑筋腫 (B) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 空 腸 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 膀 胱 | 悪性肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ハタゲ腺 | 腺腫 (B) | 5 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腫 瘍 数 | 良 性 | 27 | 9 | 19 | 16 | 7 | 8 | 9 | 13 | |
| | 悪 性 | 8 | 9 | 14 | 15 | 10 | 9 | 5 | 14 | |
| 腫 瘍 総 数 | | 35 | 18 | 33 | 31 | 17 | 17 | 14 | 27 | |
| 腫瘍を持つ動物数 | | 25 | 14 | 22 | 25 | 16 | 16 | 12 | 26 | |

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 (申請者が個別別表から作成した)