

2) ラットを用いた混餌投与による慢性毒性試験

(資料 No. T-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作製年: 1990 年

検体の純度:

試験動物: Fishcer 344 系ラット

主群 (2 年群) : 1 群雌雄各 20 匹 (ただし、対照群は雌雄各 40 匹)

衛星群 (1 年群) : 1 群雌雄各 10 匹 (ただし、対照群は雌雄各 20 匹)

開始時 6~8 週齢

試験期間: 24 ヶ月 (1987 年 2 月 2 日~1989 年 2 月 8 日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、1、5、50、500、5,000 及び 50,000ppm の濃度で飼料に混入し、12 ヶ月又は 24 ヶ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、2~4 週間間隔で調製した。

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。

一般状態に検体投与に起因すると思われる悪影響はみられなかった。5,000 及び 50,000ppm 投与群の雌雄では、健康状態の悪化、被毛の汚れ、粗毛等の加齢にもなって自然発生する症状の発現頻度が減少した。

試験終了時の主群の生存率を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	1	5	50	500	5,000	50,000
雄	供試動物数	40	20	20	20	20	20	20
	生存率 (%)	60	45	45	55	60	65	65
雌	供試動物数	40	20	20	20	20	20	20
	生存率 (%)	75	75	70	75	65	70	85

いずれの投与群でも生存率の低下はみられず、検体投与による影響はみられなかった。

体重変化: 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

5,000ppm 投与群では、対照群と比較して雌雄とも体重が低く、統計学的有意差が散見された。50,000ppm 投与群では、雌雄とも試験期間を通じて体重が低く、雄では投与開始後 12 週から、雌では投与開始後 3 週から投与終了時までの間で統計学的有意差が認められた。これらの体重増加の抑制は飼料の希釈効果 (検体を 0.5~5%含むこと) によるものと思われる。

雄の 500ppm 投与群、及び雌の 5 及び 50ppm 投与群でも、試験の一部の時期に統計学的に有意な増減が認められたが、検体投与と関係する変化とは考えられなかった。

摂餌量；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、摂餌量を測定した。

5,000ppm 投与群では、雌雄とも摂餌量が対照群に比較して高く、統計学的有意差が散見された。50,000ppm 投与群では、雌雄とも試験期間を通じて摂餌量が高く、ほとんどの場合統計学的有意差がみられた。

1ppm 投与群雄及び 500ppm 投与群雌でも、試験の一部の時期に統計学的に有意な増減が認められたが、検体投与と関係する変化とは考えられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りである。

投与群 (ppm)	1	5	50	500	5000	50000
雄	0.044	0.226	2.21	22.03	232.5	2470.6
雌	0.055	0.279	2.82	28.33	301.0	3205.6

血液学的検査；投与開始後 3、6、12、18 及び 24 カ月時に、主群の全生存動物を対象として、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、平均赤血球容積、赤血球容積分布、血小板容積分布、血小板容積、メトヘモグロビン濃度を測定した。投与後 3、6、12 及び 18 カ月時の血液は眼窩静脈叢から採取した。投与後 24 ヶ月時の血液は心臓穿刺により採取した。

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を別表に示す。

5,000 及び 50,000ppm 投与群において投与後 18 カ月までの間で、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットで統計学的有意な減少が頻繁に認められ、この傾向は雌で顕著であった。これらの投与群の雄では、投与後 18 ヶ月以降の検査で赤血球パラメータの減少がみられなかったが、自然発生的な加齢にともなう変化の減少と関連があると思われる。そのほかにも統計学的有意差が散見されたが、生物学的意義はないものと思われる。

血液学的検査結果

性別	雄						雌						
	投与量 (ppm)							投与量 (ppm)					
	1	5	50	500	5000	50000	1	5	50	500	5000	50000	
3 カ 月	白血球					109↑	110↑					116↑↑	
	赤血球										95↓	92↓	
	ヘモグロビン			*102↑			*98↓		98↓	98↓	94↓	92↓	
	ヘマトクリット					98↓	96↓		98↓	97↓	96↓	93↓	
	平均赤血球容積			99↓	99↓	98↓	98↓			*99↓		*101↑↑	
	平均赤血球色素量						99↓						
	平均赤血球色素濃度					102↑	101↑						
	血小板												114↑↑
	赤血球容積分布						104↑↑					104↑↑	104↑↑
	血小板容積												110↑↑
	リンパ球比 (%)												105↑↑
	リンパ球数					111↑	112↑↑						121↑↑
	多形性好中球比 (%)												74↓
	単球比 (%)					166↑↑	128↑↑						
	単球数					167↑↑	133↑↑						
	正赤芽球比 (%)					40↓	50↓						
	赤血球平均直径			102↑	102↑	103↑↑	103↑↑					103↑↑	103↑↑
	赤血球直径標準偏差					*100↑							
	網赤血球比 (%)						*130↑					169↑↑	194↑↑
6 カ 月	ヘモグロビン											96↓	
	ヘマトクリット											97↓	
	平均赤血球容積						98↓				99↓	99↓	
	平均赤血球色素量	*103↑										98↓	
	血小板											11↑	
	赤血球容積分布							98↓	98↓	99↓	95↓	97↓	
	赤血球平均直径					*105↑↑	*107↑↑					*103↑	
	血小板容積											115↑↑	
12 カ 月	白血球											113↑	
	赤血球			*103↑	*02↑							97↓	
	ヘモグロビン						*98↓				98↓	96↓	
	ヘマトクリット					98↓	97↓		98↓	98↓	97↓		
	平均赤血球容積			98↓	97↓	97↓	96↓						
	平均赤血球色素量					99↓	98↓						
	平均赤血球色素濃度		101↑	101↑	101↑	101↑	101↑						
	血小板				97↓	91↓	92↓						113↑
	平均血小板容積												101↑
	血小板容積			87↓	97↓	91↓	92↓						108↑
赤血球平均直径				*102↑	*103↑↑	*103↑↑					*103↑↑	*105↑↑	

統計学的方法：Williams の検定（但し、☆印は Dunnett の検定、★印は Wilcoxon の順位和検定）、

↑↑：P<0.05、↓ ↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

性別		雄						雌						
投与量 (ppm)		1	5	50	500	5000	50000	1	5	50	500	5000	50000	
18 カ 月	白血球												118↑↑	
	赤血球					105↑↑	105↑						97↓	
	ヘモグロビン												96↓	
	ヘマトクリット											97↓	96↓	
	平均赤血球容積			98↓	97↓	95↓	94↓			98↓	99↓	98↓	99↓	
	平均赤血球色素量					96↓	98↓							
	平均血小板容積													101↑↑
	平均赤血球色素濃度			102↑	103↑↑	103↑↑	104↑↑				*103↑			
	血小板						86↓							
	単球数													*143↑
	赤血球容積分布			96↓	97↓	96↓	93↓							
	正赤芽球比 (%)			*20↓	*15↓	*15↓								
	赤血球平均直径			*106↑↑	*104↑↑	*109↑↑	*106↑↑					*102↑	*105↑↑	
	赤血球直径標準偏差						*100↓							
24 カ 月	赤血球					117↑	121↑↑							
	ヘモグロビン					112↑	114↑							
	ヘマトクリット						111↑							
	平均赤血球容積		98↓	96↓	97↓	95↓	94↓	98↓	98↓	98↓	97↓	97↓	97↓	
	平均赤血球色素量					96↓	95↓	97↓	97↓	98↓	97↓	98↓	98↓	
	平均赤血球色素濃度					103↑↑	103↑↑							
	血小板		*130↑↑										115↑	
	平均血小板容積						102↑							
	血小板容積												115↑	
	リンパ球数			*65↓								*136↑		
	正赤芽球比 (%)						93↓						*113↑↑	
	赤血球平均直径					*104↑	*105↑↑				*102↑↑	*103↑↑		
	赤血球直径標準偏差				*86↓	*71↓	*71↓							
	桿状好中球比 (%)									*133↑↑				

統計学的方法：Williams の検定（但し、☆印は Dunnett の検定、★印は Wilcoxon の順位和検定）、

↑↑：P<0.05、↓↓↑↑：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査用に採取した血液（ただし、投与後 3 ヶ月を除く）の血漿を用いて総蛋白、アルブミン、尿素窒素、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、グルコース、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ（γ-GTP）、アルカリホスファターゼ（AP）及び A/G 比を測定した。

対照群と比較し、統計学的有意差がみられた項目を別表に示す。

5,000 及び 50,000ppm 投与群では雄で投与後 12 カ月時まで、雌で全試験期間を通じて、ビリルビンの増加がみられた。これらの投与群では、雌雄でトリグリセリドの減少及びコレステロールの増減がみられ、投与に関連があると思われる。そのほかにみられた統計学的有意差は、投与に関連がないと思われる。

血液生化学的検査結果

性別	投与量 (ppm)	雄					雌						
		1	5	50	500	5000	50000	1	5	50	500	5000	50000
6 ヵ月	蛋白				*97↓						103↑↑	103↑↑	
	アルブミン				*98↓						102↑	102↑	
	尿素窒素					114↑↑	109↑↑			*88↓	*86↓		
	ビリルビン					*111↑↑	*114↑↑				*110↑	*123↑↑	
	AP					116↑↑	114↑↑						
	γ-GTP											*400↑	
	コレステロール											114↑↑	
	トリグリセリド			86↓	87↓	75↓↓	57↓↓						
	カルシウム					94↓↓	94↓↓					96↓↓	95↓↓
	無機リン												111↑
	クレアチニン					108↑↑	107↑↑					108↑	
A/G 比												98↓	
12 ヵ月	塩素						96↓						
	蛋白						98↓				103↑↑	103↑↑	
	尿素窒素										116↑↑	116↑↑	
	ビリルビン					117↑↑					121↑↑	142↑↑	
	AP								90↓	86↓		90↓	
	コレステロール			89↓	93↓	84↓↓	81↓↓					113↑↑	
	トリグリセリド					66↓↓	49↓↓				45↓↓	35↓↓	
	カルシウム					92↓↓	91↓↓						
	ナトリウム										*97↓↓	*97↓↓	
A/G 比					104↑	103↑						97↓	
18 ヵ月	蛋白										104↑	103↑	
	アルブミン					103↑	104↑↑						
	尿素窒素											109↑	
	ビリルビン					83↓↓	86↓				111↑	119↑↑	
	GOT/AST					126↑							
	GPT/ALT					116↑	109↑						
	γ-GTP					*25↓	*50↓						
	コレステロール					72↓↓	72↓↓					114↑↑	
	トリグリセリド						64↓↓				60↓↓	56↓↓	
	カルシウム					87↓↓	90↓↓				92↓↓	95↓↓	
	クレアチニン											107↑↑	
A/G 比										96↓	95↓↓		
24 ヵ月	塩素											98↓	
	蛋白										104↑		
	尿素窒素						72↓						
	ビリルビン				72↓	65↓	70↓				126↑↑	130↑↑	
	カルシウム						95↓↓						
	クレアチニン						77↓						
アルブミン		*92↓											

統計学的方法：Williams の検定（但し、☆印は Dunnett の検定、★印は Wilcoxon の順位和検定）、

↑↑：P<0.05、↓↓↑↑：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

骨髓検査：投与後 12 ヶ月時に中間屠殺した対照群及び 5,000 及び 50,000ppm 投与群の大腿骨から骨髓塗抹標本を作製し、検査した。

50,000ppm 群の雌雄ラットに正赤芽球の増加が認められ、赤血球造血の代償性増加がみられた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

尿検査：投与後 6、12、18 及び 24 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹について、尿量、色調、透明度、pH、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、重量オスモル濃度、グルコース及び沈渣を検査した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を別表に示す。

対照群と比較して統計学的有意差が散見されたが、一貫した変化はみられなかった
ので、生物学的意義がないと思われる。

尿検査結果

性別		雄					雌						
投与量 (ppm)		1	5	50	500	5000	50000	1	5	50	500	5000	50000
6 カ 月	蛋白						71↓						
	潜血						20↓						
	扁平上皮細胞					10↓	10↓					0↓	
	重量オスモル濃度						*79↓						
	グルコース						73↓						
12 カ 月	蛋白	70↓			65↓	35↓	20↓						
	潜血	4350↑											
	三重リン酸					123↑							
	グルコース										83↓		78↓
18 カ 月	蛋白						60↓						
	円柱	0↓				0↓							
	三重リン酸						189↑						500↑
	PH							105↑					
	ウロビリノーゲン								467↑				
グルコース									80↓			80↓	
24 カ 月	グルコース	200↑				300↑	400↑						
	重量オスモル濃度							79↓					

統計学的方法：Williams の検定（但し、☆印は Dunnett の検定）、↓↑：P<0.05、↓↑↑：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

眼科学的検査：この試験では眼科学的検査を行わず、並行して行った発ガン性試験（資料 No. T-20）の動物について眼科学的検査を行った。

方法及び結果は、資料 No. T-20 に記載した。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、脳、心、肝、腎、脾、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。統計処理にあたっては、絶対重量の分析に加え、最終体重を共変数とする共分散分析も行った。

対照群と比較して、統計学的有意差がみられた項目を下表に示す。

投与後 12 ヶ月の中間屠殺動物では、5,000 及び 50,000ppm 投与群の雄で脾、肝及び腎の重量に減少がみられたが、最終体重で補正したこれらの臓器の重量には有意な変化がみられなかった。

最終屠殺動物では、50、500、5,000 及び 50,000ppm 投与群雄で脾の重量に減少がみられた。個体による脾重量の変化を考慮すると、500ppm 以下での変化は生物学的意義ないものと考えられた。最終屠殺動物ではそのほかにも統計学的有意な変

化がみられたが、それにともなった病理学的変化がみられなかったので、毒性学的意義はないものと思われる。

雌では投与後 12 及び 24 ヶ月後の最終屠殺動物とも、表のように臓器重量の変動がみられたが、その変化に経時的に一貫性がないこと、又病理組織学的に投与に起因する変化がみられないことから毒性学的意義はないものと思われる。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		1	5	50	500	5000	50000	1	5	50	500	5000	50000
12 ヵ月	最終体重					92 \downarrow	91 \downarrow				92 \downarrow	93 \downarrow	87 \downarrow
	脾 重量					87 \downarrow	89 \downarrow						115 \uparrow
	補正後											111 \uparrow	122 \uparrow
	心 重量												
	補正後					105 \uparrow	110 \uparrow					108 \uparrow	109 \uparrow
	腎 重量					87 \downarrow	89 \downarrow						
	補正後											106 \uparrow	107 \uparrow
	肝 重量					89 \downarrow	87 \downarrow						
	補正後											108 \uparrow	112 \uparrow
	精巣 重量	*90 \downarrow		*92 \downarrow									
補正後	*91 \downarrow												
副腎 重量												108 \uparrow	
補正後												112 \uparrow	
24 ヵ月	最終体重											93 \downarrow	89 \downarrow
	脾 重量			76 \downarrow	79 \downarrow	65 \downarrow	63 \downarrow						
	補正後			75 \downarrow	76 \downarrow	66 \downarrow	65 \downarrow						
	脳 重量										98 \downarrow	98 \downarrow	99 \downarrow
	補正後										*98 \downarrow	*98 \downarrow	
	副腎 重量												
補正後											108 \uparrow	111 \uparrow	

統計学的方法：Williams の検定（但し、☆印は Dunnett の検定）、 \downarrow ：P<0.05、 $\downarrow\downarrow$ $\uparrow\uparrow$ ：P<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

肉眼的病理検査：投与後 12 ヶ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全動物及び途中死亡動物を対象として、検査した。

いずれの投与群でも検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査：

対照群及び 50,000ppm 投与群の投与後 12 ヶ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全動物及び途中死亡動物を対象として、副腎、大動脈、骨（膝関節、大腿、胸骨、腰椎）、脳、子宮頸管、精巣上体、眼、頭部（上部鼻腔）、心、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）、腎、涙腺（ハーダー腺）、咽頭、肝、肺、リンパ節（腸間膜及び顎下）、乳腺、筋肉（大腿）、神経（近位及び遠位坐骨神経）、卵巣、膵、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎）、精囊、皮膚、脊髓（頸部、胸部及び腰部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

中間投与群については、全生存動物を対象として、腎、肝、肺及び脾を検査した。

認められた主要な非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発現頻度を別表に表示する。

認められた非腫瘍性病変はいずれも加齢にともなう自然発生的な変化であったが、5,000 及び 50,000ppm 投与群では雌雄とも、これらの変化の発現頻度の減少が認められた。これは高薬量群では体重低下に伴ってむしろ健康状態がよくなったことと関連しているものと考えられる。

腫瘍性病変としては、特に下垂体の腫瘍が本試験においては高かった。ただし、検体投与に関連した発生率の増加はみられなかった。各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数にも検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、本剤の 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、5,000ppm 以上の投与群で体重増加の抑制、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少がみられたので、最大無毒性量は 500ppm (雄 ; 22.0mg/kg/日、雌 ; 28.3mg/kg/日) であると判断される。

主要な非腫瘍性病変

性別		雄						雌							
投与量 (ppm)		0	1	5	50	500	5000	50000	0	1	5	50	500	5000	50000
12 カ 月 群	検査動物数	20	10	10	10	10	10	10	20	10	10	10	10	10	10
	腎:慢性腎症	20 /20	10 /10	9 /10	10 /10	10 /10	7 [*] /10	6 ^{**} /10	19 /20	10 /10	9 /10	10 /10	10 /10	9 /10	9 /10
	乳頭鉾質沈着	0 /20	0 /10	2 /10	0 /10	4 [*] /10	2 /10	1 /10	4 /20	2 /10	1 /10	2 /10	2 /10	1 /10	3 /10
	蛋白円柱	0 /20	0 /10	0 /10	0 /10	0 /10	3 [*] /10	2 /10	3 /20	2 /10	1 /10	3 /10	1 /10	4 /10	2 /10
	肝:胆管上皮過形成	20 /20	10 /10	10 /10	10 /10	10 /10	10 /10	10 /10	20 /20	10 /10	10 /10	10 /10	10 /10	8 /10	10 /10
	好塩基性変異細胞巢	3 /20	5 /10	3 /10	3 /10	7 ^{**} /10	7 ^{**} /10	9 ^{***} /10	7 /20	8 /10	7 /10	8 /10	6 /10	5 /10	7 /10
	クハ [*] -細胞色素沈着	7 /20	5 /10	2 /10	5 /10	5 /10	0 /10	0 /10	1 /20	2 /10	0 /10	0 /10	1 /10	1 /10	2 /10
	門脈周囲微小胞性空胞化	2 /20	5 [*] /10	0 /10	1 /10	1 /10	0 /10	0 /10	2 /20	2 /10	1 /10	0 /10	0 /10	1 /10	0 /10
	リンパ [*] 節: リンパ [*] 球増生	20 /20	1 /2	1 /1	-	0 [*] /1	-	10 /10	19 /20	0 /1	1 /1	0 [*] /2	0 /1	2 /2	8 /10
	(腸間膜リンパ [*] 節) 多核性マクロファージ	19 /20	0 [*] /2	0 /1	-	0 /1	-	10 /10	19 /20	0 /1	1 /1	0 [*] /2	0 /1	1 /2	10 /10
	マクロファージ色素沈着	13 /20	0 /2	0 /1	-	0 /1	-	1 [*] /10	14 /20	0 /1	1 /1	0 /2	0 /1	0 /2	6 /10
	(縦隔リンパ [*] 節) マクロファージ色素沈着	0 /20	1 /2	0 /1	-	1 [*] /1	-	1 [*] /10	1 /20	1 /1	0 /1	2 [*] /2	1 /1	0 /2	1 /10
	(縦隔リンパ [*] 節) 毛細血管からの出血	0 /20	0 /2	0 /1	-	1 [*] /1	-	0 /10	0 /20	0 /1	0 /1	0 /2	0 /1	0 /2	0 /10
	(腸間膜リンパ [*] 節) 線維増殖	0 /20	0 /2	1 [*] /1	-	0 /1	-	0 /10	0 /20	0 /1	0 /1	0 /2	0 /1	0 /2	0 /10
24 ヶ 月 群	検査動物数	40	20	20	20	20	20	20	40	20	20	20	20	20	20
	肝:胆管上皮過形成	39 /40	20 /20	19 /20	19 /20	20 /20	19 /20	19 /20	39 /40	19 /20	19 /20	18 /20	20 /20	19 /20	19 /20
	好塩基性変異細胞巢	34 /40	11 [*] /20	12 /20	14 /20	17 /20	19 /20	18 /20	37 /40	16 /20	19 /20	20 /20	20 /20	18 /20	18 /20
	帯状脂肪空胞化	12 /40	8 /20	9 /20	13 [*] /20	14 ^{**} /20	14 ^{**} /20	12 /20	29 /40	15 /20	13 /20	17 /20	11 /20	15 /20	9 /20
	小結節性過形成、少数	2 /40	3 /20	6 [*] /20	4 /20	6 [*] /20	7 ^{**} /20	3 /20	17 /40	12 /20	9 /20	13 /20	11 /20	12 /20	13 /20
	小結節性過形成、多数	0 /40	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /40	1 /20	3 /20	1 /20	4 [*] /20	1 /20	0 /20
	海綿状変性	15 /40	4 /20	8 /20	8 /20	8 /20	4 /20	0 ^{**} /20	2 /40	0 /20	1 /20	0 /20	1 /20	0 /20	0 /20
	クハ [*] -細胞過形成	12 /40	5 /20	6 /20	4 /20	7 /20	2 /20	0 [*] /20	4 /40	3 /20	4 /20	3 /20	0 /20	4 /20	1 /20
	小葉中心性クハ [*] -細胞 色素沈着	6 /40	8 /20	3 /20	3 /20	2 /20	0 /20	0 /20	0 /40	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20
	実質細胞肥大	6 /40	8 /20	3 /20	1 /20	1 /20	0 /20	0 /20	2 /40	3 /20	1 /20	2 /20	1 /20	1 /20	0 /20
	小葉中心性クハ [*] -細胞 肥大	4 /40	4 /20	2 /20	3 /20	2 /20	0 /20	0 /20	0 /40	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20
	白血球数増加	8 /40	3 /20	0 /20	2 /20	1 /20	0 /20	0 /20	2 /40	2 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	1 /20
	小肉芽腫	0 /40	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	8 /40	4 /20	7 /20	10 [*] /20	7 /20	9 /20	7 /20
	髓外造血	1 /40	0 /20	1 /20	0 /20	0 /20	1 /20	1 /20	10 /40	4 /20	3 /20	3 /20	4 /20	1 /20	1 /20
	脈管周囲リンパ [*] 球浸潤	2 /40	2 /20	0 /20	0 /20	2 /20	2 /20	1 /20	3 /40	2 /20	4 /20	4 /20	0 /20	1 /20	6 [*] /20
転移性石灰化	0 /40	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /20	0 /40	4 ^{**} /20	4 ^{**} /20	1 /20	1 /20	1 /20	1 /20	

統計学的方法: Fischer の直接確率法、*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

表中の数値の分母は検査標本数、分子は病変が認められた標本数を表す。

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過—(雄)（時期別及び全試験期間）

投与量 (ppm)		対照群							1ppm							5ppm							50ppm						
		週日	1-52	中間 78	53-78	79-91	92-105	最終 105	計	1-52	中間 78	53-78	79-91	92-105	最終 105	計	1-52	中間 78	53-78	79-91	92-105	最終 105	計	1-52	中間 78	53-78	79-91	92-105	最終 105
臓器/組織 腫瘍名		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥	
造血系	白血病(M)			1	4	4	4	13				3	4	3	10			1	1	2		4			1	1		2	4
	悪性リンパ腫(M)					1		1							0							0			1				1
	網膜肉腫(M)							0							0							1	1						0
皮膚	扁平上皮肉腫		1 (1)					1 (1)						1	1							0						1	1
	線維腫						1	1						1	1						1	1							0
	角化ポルポマ							0							0				1			1							0
	扁平上皮癌(M)							0							0				2			2*							0
	基底細胞癌(M)							0							0						1	1							0
	皮脂腺腫							0							0							0							0
	線維肉腫(M)							0							0							0							0
	毛嚢上皮腫							0							0							0							0
	線維腫							0				1			1							0							0
皮下組織	線維肉腫(M)						1	1			1			1	1				1	1		2							0
	粘液肉腫(M)							0							0							0							0
	神経線維肉腫(M)							0							0							0					1	1	
	骨肉腫(M)							0							0							0							0
脳	良性星状膠腫						1	1						0	0							0							0
	髄膜腫(M)							0						0	0							0							0
	上皮細胞腫(M)							0						0	0							0					1	1	
	乏突起膠腫(M)							0						0	0							0						0	
眼	平滑筋腫						0							0	0						0							0	
口腔	扁平上皮肉腫						1	1						0	0						0							0	
舌	扁平上皮肉腫		1 (1)					1 (1)						0	0				1			1							0
	扁平上皮癌(M)							0						0	0						0							0	
	線維腺腫						1	1						0	0						0							0	
乳腺	腺癌(M)							0						0	0						0							0	
	血管内皮腫							0						0	0						0		1 (1)					1 (1)	
脾	血管内皮腫							0						0	0						0							1 (1)	
	網膜肉腫(M)							0						0	0				1		1							0	

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-736日 ⑥728-737日。(M) 悪性腫瘍 * : P<0.05 (Fishcerの直接確率法)

対照群雄の白血病は、骨髄性白血病1例を含む。(原文62頁の表は、単核性白血病的合計である。)

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

本資料に記載された事項に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン 株式会社にある。

Flufenoxuron

腫瘍性病変の発生経過 - (雄) (時期別及び全試験期間)

臓器/組織 腫瘍名	500ppm							5000ppm							50000ppm							
	1-52 ①	中間 ②	53-78 ③	79-91 ④	92-105 ⑤	最終 ⑥	計	1-52 ①	中間 ②	53-78 ③	79-91 ④	92-105 ⑤	最終 ⑥	計	1-52 ①	中間 ②	53-78 ③	79-91 ④	92-105 ⑤	最終 ⑥	計	
造血系	白血病 (M)				1	2	3						0				1				1	
	悪性リンパ腫 (M)						0						0								0	
	網膜肉腫 (M)						0						0								0	
皮膚	扁平上皮乳頭腫					2	2						1	1							0	
	線維腫					1	1						0								0	
	角化アクトマ		1 (1)				1 (1)						0								0	
	扁平上皮癌 (M)						0						0								0	
	基底細胞癌 (M)						0						2	2*								0
	皮脂腺腫					1	1						0								0	
	線維肉腫 (M)						0						0								0	
	毛嚢上皮腫						0						0								0	
皮下組織	線維腫					1	1				1		1								0	
	線維肉腫 (M)				1		1					1	1								2	
	粘液肉腫 (M)					1	1						0								0	
	神経線維肉腫 (M)						0						0								0	
骨	骨肉腫 (M)						0						0								0	
脳	良性星状腫瘍						0						0								0	
	髄膜腫 (M)						0						0				1				1	
	上衣細胞腫 (M)						0						0								0	
	乏突起膠腫 (M)						0						0								0	
眼	平滑筋腫						0						0								0	
口腔	扁平上皮乳頭腫						0						0								0	
舌	扁平上皮乳頭腫						0						0								0	
	扁平上皮癌 (M)						0						0								0	
乳腺	線維腺腫						0						0								0	
	腺癌 (M)						0						0								0	
脾	血管内皮腫						0						0								0	
	網膜肉腫 (M)						0						0								0	

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-736日 ⑥728-737日。(M) 悪性腫瘍 * : P<0.05 (Fisher の直接確率法)

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過－（雄）（時期別及び全試験期間）

投与量 (ppm)		対照群							1ppm							5ppm							50ppm						
		週 日	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投
臓器/組織	腫瘍名	①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥	
肺	腺腫						1	1							0							0						0	
	乳腺状腺癌 (M)							0							0								0						0
	扁平上皮癌 (M)							0							0								0						0
リンパ 腺	扁平上皮癌 (M)							0							0				1			1						0	
	皮膚腺癌 (M)							0							0							0						0	
腎臓	腎索腫 (M)							0							0							0						0	
肝	細胞腺腫							0							0							1	1					0	
膵	島細胞腺腫						1	1						1	1					1			1			1		1	
腎	腺腫						1	1							0								0					0	
	腎芽細胞腫 (M)							0							0								1	1				0	
	脂肪肉腫 (M)							0							0								1	1				0	
胃	扁平上皮乳頭腫							0				1			1								0			1		1	
精巣	間質細胞腫				2	8	23	33			1	4	4	8	17			1	5	4	6	16				4	11	15	
	悪性間質細胞腫 (M)							0							0							1	1					0	
精巣 輸卵管	悪性中皮腫 (M)							0							0												1	1	
子宮	内臓乳腺状腺腫							-							-							-						-	
	内臓腺癌 (M)							-							-							-						-	
	内臓間質性肉腫 (M)							-							-							-						-	
	内臓癌 (M)							-							-							-						-	
	扁平上皮癌 (M)							-							-							-						-	
	子宮 頸管	扁平上皮乳頭腫							-						-							-						-	
陰 核 腺	平滑筋肉腫 (M)							-						-							-						-		
	間質性肉腫 (M)							-						-							-						-		
	腺腫							-						-							-						-		
包 皮 腺	腺腫							0							0							0						0	
	包皮腺癌 (M)						1	1							0							0						0	
	皮膚腺扁平上皮 癌 (M)							0							0							0				1		1	
下 殖 器	腺腫		1 (1)	1	3	5	17	27 (1)				1	2	4	7					2	2	8	12			3	1	5	9

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-736日 ⑥728-737日。 (M) 悪性腫瘍

本資料に記載された...に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過—(雄) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		500ppm							5000ppm							50000ppm							
		1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-105	最終 層投	計	
臓器/組織 腫瘍名		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		
肺	腺腫							0					1		1								0
	乳腺状腺癌 (M)							0							0								0
	扁平上皮癌 (M)							0							0								0
シツパム腺	扁平上皮癌 (M)							0							0								0
	皮脂腺癌 (M)							0					1		1								0
腎臓	腎素腫 (M)							0							0								0
肝	細胞腺腫							0							0								0
脾	島細胞腺腫						1	1					1		1						1	2	3
腎	腺腫							0							0								0
	腎芽細胞腫 (M)							0							0	1							1
	脂肪肉腫 (M)							0							0							1	1
腎	扁平上皮乳頭腫							0					1		1								0
精巣	間質細胞腫			1	1	3	8	13				2	2	11	15						2	12	14
	悪性間質細胞腫 (M)							0							0								0
精巣副陰	悪性中皮腫 (M)						1	1							0							1	1
子宮	内膜乳腺状腺腫							—							—								—
	内膜腺癌 (M)							—							—								—
	内膜間質性肉腫 (M)							—							—								—
	内膜癌 (M)							—							—								—
	扁平上皮癌 (M)							—							—								—
子宮頸管	扁平上皮乳頭腫							—							—								—
	平滑筋肉腫 (M)							—							—								—
	間質性肉腫 (M)							—							—								—
陰核腺	腺腫							—							—								—
	腺癌 (M)							—							—								—
	皮脂腺扁平上皮癌 (M)							—							—								—
包皮腺	腺腫		1 (1)				1	2 (1)							0								0
	包皮腺癌 (M)							0							0								0
	皮脂腺扁平上皮癌 (M)					1		1					1		1								0
下身体	腺腫		1 (1)	1	1	3	9	15 (1)				1	1	6	8		1 (1)		1	1	6	9 (1)	

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-736日 ⑥728-737日。(M) 悪性腫瘍

ラット/慢性 (1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の()内の数字は1年群の動物。)

腫瘍性病変の発生経過-(雄)(時期別及び全試験期間)

臓器/組織 腫瘍名	対照群								1ppm						5ppm						50ppm									
	1-52	中間層	53-78	79-91	92-105	最終層	計	1-52	中間層	53-78	79-91	92-105	最終層	計	1-52	中間層	53-78	79-91	92-105	最終層	計	1-52	中間層	53-78	79-91	92-105	最終層	計		
	①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥			
副腎	褐色細胞腫						2	2					1	1							1	1		1 ⁽¹⁾				2	3 ⁽¹⁾	
	腺腫						0	0						0						1	1								0	
	悪性褐色細胞腫(M)						0	0						0							0	0							0	
甲状腺	濾胞状腺腫		1 ⁽¹⁾			2	1	4 ⁽¹⁾						1	1							0	0							0
	C-細胞腺腫		1 ⁽¹⁾				4	5 ⁽¹⁾					1	1						1	2	3				1		1	2	
	濾胞状癌(M)						0	0						0							0	0							0	
	濾胞腺腫						0	0						0							0	0							0	
大腸	脂肪腫						0	0						0							0	0						1	1	
	平滑筋肉腫(M)						0	0						0							0	0							0	
小腸	癌(M)						0	0						0							0	0							0	
検査動物数		0	20 ⁽²⁰⁾	1	6	9	24	60 ⁽²⁰⁾	1	10 ⁽¹⁰⁾	1	4	5	9	30 ⁽¹⁰⁾	1	9 ⁽⁹⁾	1	6	4	9	30 ⁽¹⁰⁾	0	10 ⁽¹⁰⁾	3	5	1	11	30 ⁽¹⁰⁾	
腫瘍数	良性	0	5 ⁽⁵⁾	1	5	15	54	80 ⁽⁵⁾	0	0	1	7	9	15	32	0	0	1	10	8	19	38	0	2 ⁽²⁾	0	10	1	21	34 ⁽²⁾	
	悪性	0	0	1	4	6	5	16	0	0	1	3	4	3	11	1 ⁽¹⁾	0	1	6	4	2	14 ⁽¹⁾	0	0	2	2	0	5	9	
	合計	0	5 ⁽⁵⁾	2	9	21	59	96 ⁽⁵⁾	0	0	2	10	13	18	43	1 ⁽¹⁾	0	2	16	12	21	52 ⁽¹⁾	0	2 ⁽²⁾	2	12	1	26	43 ⁽²⁾	
腫瘍動物数	良性のみ	0	4 ⁽⁴⁾	0	2	3	19	28 ⁽⁴⁾	0	0	0	1	1	6	8	0	0	0	1	1	7	9	0	2 ⁽²⁾	0	4	1	7	14 ⁽²⁾	
	悪性	0	0	1	4	6	5	16	0	0	1	3	4	3	11	1 ⁽¹⁾	0	1	5	3	2	12 ⁽¹⁾	0	0	2	1	0	4	7	
	合計	0	4 ⁽⁴⁾	1	6	9	24	44 ⁽⁴⁾	0	0	1	4	5	9	19	1 ⁽¹⁾	0	1	6	4	9	21 ⁽¹⁾	0	2 ⁽²⁾	2	5	1	11	21 ⁽²⁾	

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-736日 ⑥728-737日。(M) 悪性腫瘍 * : P<0.05 (Fischerの直接確率法)

上の表では、同一臓器に、局限性と多病巣性の同一腫瘍がある場合には、1件として表示した。

即ち、対照群の雄3匹(No. 5、62、70)と1ppm、500ppm及び5000ppmの雄各1匹(それぞれNo. 73、No. 13、No. 213)は精巣に局限性と多病巣性の間質細胞腫が認められているが、1件として数えた。

原文 1896 頁でも同じ考え方である。尚、原文 1902 頁の 2 年群の全臓器の腫瘍のまとめではこれらを 2 件として数えている。

本資料に記載された結果に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過－(雄) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		500ppm							5000ppm							50000ppm							
臓器/組織 腫瘍名	日	1-52	中間層投	53-78	79-91	92-105	最終層投	計	1-52	中間層投	53-78	79-91	92-105	最終層投	計	1-52	中間層投	53-78	79-91	92-105	最終層投	計	
	日	①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		
副腎	褐色細胞腫						1	1						1	1								0
	腺腫							0							0								0
	悪性褐色細胞腫							0							0								0
甲状腺	濾胞状腺腫							0							0								0
	C-細胞腺腫							0							0					1	3		4
	濾胞状癌 (M)							0			1				1								0
	濾胞腺腫 (M)							0							0								0
大腸	脂肪腫							0							0								0
	平滑筋肉腫 (M)							0							0							1	1
小腸	癌 (M)			1				1							0					1			1
検査動物数		0	10 (10)	3	1	4	12	30 (10)	2	10 (10)	1	2	2	13	30 (10)	2	10 (10)	1	1	3	13		30 (10)
腫瘍数	良性	0	3 (3)	2	2	6	25	38 (3)	0	0	0	4	6	19	29	0	1 (1)	0	1	5	23		30 (1)
	悪性	0	0	1	2	1	4	8	0	0	1	0	3	3	7	1	0	1	1	1	3		7
	合計	0	3 (3)	3	4	7	29	46 (3)	0	0	1	4	9	22	36	1	1 (1)	1	2	6	26		37 (1)
腫瘍動物数	良性のみ	0	3 (3)	2	0	3	8	16 (3)	0	0	0	2	0	10	12	0	1 (1)	0	0	2	11		14 (1)
	悪性	0	0	1	1	1	4	7	0	0	1	0	2	3	6	1	0	1	1	1	2		6
	合計	0	3 (3)	3	1	4	12	23 (3)	0	0	1	2	2	13	18	1	1 (1)	1	1	3	13		20 (1)

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-736日 ⑥728-737日。 (M) 悪性腫瘍

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過—(雌) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群							1ppm							5ppm							50ppm						
		週日	1-52	中間層数	53-78	79-91	92-104	最終層数	計	1-52	中間層数	53-78	79-91	92-104	最終層数	計	1-52	中間層数	53-78	79-91	92-104	最終層数	計	1-52	中間層数	53-78	79-91	92-104	最終層数
臓器/組織 腫瘍名		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥	
造血系	白血病 (M)					1	1	2			1			2	3				1			1				1			1
	悪性リンパ腫 (M)							0						0	0							0							0
	網膜肉腫 (M)							0						0	0							0							0
皮膚	扁平上皮乳頭腫							0						0	0						0								0
	線維腫							0						0	0						0								0
	角化アクトマ							0						0	0						0								0
	扁平上皮癌 (M)							0						0	0						0								0
	基底細胞癌 (M)							0						0	0						0								0
	皮脂腺腫							0						0	0						0								0
	線維肉腫 (M)						1	1	0					0	0						0								0
	毛嚢上皮腫							0						0	0						0								0
皮下組織	線維腫							0						0	0						0								0
	線維肉腫 (M)			1				1			1			0	0						0								0
	粘液肉腫 (M)							0						0	0						0								0
	神経線維肉腫 (M)							0						0	0						0								0
骨	骨肉腫 (M)							0						0	0					0									0
脳	良性星状膠腫							0						0	0						0								0
	髄膜腫 (M)							0						0	0						0								0
	上衣細胞腫 (M)							0						0	0						0								0
	乏突起膠腫 (M)							0						0	0						0								0
眼	平滑筋腫							0						0	0						0							1	1
口腔	扁平上皮乳頭腫							0						0	0						0								0
舌	扁平上皮乳頭腫						1	1						0	0						0								0
	扁平上皮癌 (M)						1	1						0	0						0								0
乳腺	線維腺腫				1		1	2						2	2						1	1						3	3
	腺癌 (M)							0						0	0						0								0
脾	血管内皮腫							0						0	0						0								0
	網膜肉腫 (M)							0						0	0						0								0

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-727日 ⑥728-736日。(M) 悪性腫瘍

本資料に記載された...に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

ラット/慢性 (1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の()内の数字は1年群の動物。)

腫瘍性病変の発生経過-(雌)(時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		500ppm							5000ppm							50000ppm							
		1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	
臓器/組織 腫瘍名		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		
造血系	白血病(M)					1	1	2							0				1				1
	悪性リンパ腫(M)							0							0								0
	細網肉腫(M)							0							0								0
皮膚	扁平上皮乳頭腫						1	1							0								0
	線維腫							0							0								0
	角化7カントマ							0							0								0
	扁平上皮癌(M)							0							0								0
	基底細胞癌(M)							0							0								0
	皮脂肪腫							0							0								0
	線維肉腫(M)							0							0								0
	毛嚢上皮腫							0						1	1								0
皮下組織	線維腫							0						1	1							1	1
	線維肉腫(M)							0							0								0
	粘液肉腫(M)							0							0								0
	神経線維肉腫(M)							0							0								0
骨	骨肉腫(M)							0					1	1									0
脳	良性星状腫							0							0								0
	髄膜腫(M)							0							0								0
	上衣細胞腫(M)							0							0								0
	乏突起膠腫(M)							0							0						1	1	0
眼	平滑筋腫							0							0								0
口腔	扁平上皮乳頭腫							0							0								0
舌	扁平上皮乳頭腫							0							0							1	1
	扁平上皮癌(M)							0							0								0
乳腺	線維腺腫						1	1						1	1							2	2
	腺癌(M)							0						2	2*								0
脾	血管内皮腫							0							0								0
	細網肉腫(M)							0							0								0

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-727日 ⑥728-736日。(M) 悪性腫瘍 * : P<0.05 (Fisherの直接確率法)

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過 - (雌) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群							1ppm							5ppm							50ppm							
		1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	1-52	中間	53-78	79-91	92-104	最終	計	
臓器/組織 腫瘍名	週日	①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		
肺	腺腫							0							0														0	
	乳頭状腺癌 (M)							0						1	1														0	
	扁平上皮癌 (M)							0							0														0	
リンパ腺	扁平上皮癌 (M)							0							0														0	
	皮脂肪腺癌 (M)							0							0														0	
腎臓	腎臓 (M)				1			1							0														0	
肝臓	細胞腺腫							0							0														0	
脾臓	島細胞腺腫							0							0														0	
胃	腺腫							0							0														0	
	腎芽細胞腫 (M)							0							0														0	
	脂肪肉腫 (M)							0							0														0	
胃	扁平上皮乳頭腫							0							0														0	
精巣	間質細胞腫							-							-														-	
	悪性間質細胞腫 (M)							-							-														-	
精巣副陰嚢	悪性中皮腫 (M)							-							-														-	
子宮	内膜乳頭状腺腫				2			2							0													1	1	
	内膜腺癌 (M)						3	3						1	1														0	
	内膜間質性肉腫 (M)				1		3	4							0														0	
	内膜癌 (M)							0							0						1	1								0
	扁平上皮癌 (M)							0							0				1	1	1									0
子宮頸管	扁平上皮乳頭腫							0							0														0	
	平滑筋肉腫 (M)							0							0			1	1	1									0	
	間質性肉腫 (M)					1		1							0														0	
陰核腺	腺腫				1			1							0														0	
	腺癌 (M)							0				1			1														0	
	皮膚腺扁平上皮癌 (M)							0							0										1				1	
包皮腺	腺腫							0							0														0	
	包皮腺癌 (M)							0							0														0	
	皮膚腺扁平上皮癌 (M)							0							0														0	
下腹部	腺腫	1	1 (1)		1	3	17	23 (1)	3 (3)	1		2	10 (3)	16 (3)			1		2	9	12				3	2	11	16*		

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-727日 ⑥728-736日。 (M) 悪性腫瘍 * : P<0.05 (Fisherの直接確率法)

本資料に記載されたデータに関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過－（雌）（時期別及び全試験期間）

投与量 (ppm)		500ppm							5000ppm							50000ppm							
		週 日	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-104	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-104	最終 層投	計	1-52	中間 層投	53-78	79-91	92-104	最終 層投	計
編号/組織 腫瘍名		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		
肺	腺腫							0							0								0
	乳頭状腺腫 (M)							0							0								0
	扁平上皮癌 (M)				1			1							0								0
リンパ 腺	扁平上皮癌 (M)							0							0						1		1
	皮脂腺癌 (M)							0							0								0
腎臓	腎素腫 (M)							0							0								0
肝	細胞腺腫							0							0								0
膵	島細胞腺腫							0							0								0
腎	腺腫							0							0								0
	腎芽細胞腫 (M)							0							0								0
	脂肪肉腫 (M)							0							0								0
胃	扁平上皮乳頭腫							0							0								0
精巣	間質細胞腫							—							—								—
	悪性間質細胞腫 (M)							—							—								—
精巣 腫瘍	悪性中皮腫 (M)							—							—								—
子宮	内臓乳頭状腺腫							0							0							3	3
	内臓腺癌 (M)							0							0							2	2
	内臓間質性肉腫 (M)							0							0								0
	内臓癌 (M)							0							0								0
	扁平上皮癌 (M)							0							0								0
子宮 頸管	扁平上皮乳頭腫						1	1							0								0
	平滑筋肉腫 (M)							0					1		1								0
	間質性肉腫 (M)							0							0								0
陰 核 腺	腺腫							0							0								0
	腺癌 (M)							0							0								0
	皮脂腺扁平上皮癌 (M)							0							0							2	2
包 皮 腺	腺腫							0							0								0
	包皮腺癌 (M)							0							0								0
	皮脂腺扁平上皮癌 (M)							0							0								0
下 体	腺腫		1 (1)		2	3	9	15 (1)				2	4	13	19*		2 (2)			1	11	14 (2)	

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-727日 ⑥728-736日。 (M) 悪性腫瘍 * : P<0.05 (Fisherの直接確率法)
5000ppm群雌、50000ppm群雌の下垂体腺腫は中葉部腺腫各1例を含む(原文63頁の表は前葉部腺腫の合計である)。

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過—(雌)（時期別及び全試験期間）

投与量 (ppm)		対照群							1ppm							5ppm							50ppm						
		週 日	1- 52	中間 層数	53- 78	79- 91	92- 104	最終 層数	計	1- 52	中間 層数	53- 78	79- 91	92- 104	最終 層数	計	1- 52	中間 層数	53- 78	79- 91	92- 104	最終 層数	計	1- 52	中間 層数	53- 78	79- 91	92- 104	最終 層数
臓器/組織 腫瘍名		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥		①	②	③	④	⑤	⑥	
副腎	褐色細胞腫		1 (1)					1 (1)							0							1	1						0
	腺腫				1	1	2	4							0														0
	悪性褐色細胞腫 (M)						1	1							0														0
甲状腺	濾胞状腺腫					1		1							0														0
	C-細胞腺腫						1	1					1	1					1	1	1	3**						0	
	濾胞状癌 (M)							0							0													0	
	濾胞腺腫						1	1					1	1														0	
大腸	脂肪腫							0							0														0
	平滑筋肉腫 (M)							0							0													0	
小腸	癌 (M)							0							0													0	
検査動物数		1	20 (20)	1	4	4	30	60 (20)	0	10 (10)	3	0	2	15	30 (10)	1 (1)	9 (9)	2	2	2	14	30 (10)	0	10 (10)	0	3	2	15	30 (10)
腫瘍数	良性	1	2 (2)	0	6	5	23	37 (2)	0	3 (3)	1	0	2	14	20 (3)	0	0	1	1	3	12	17	0	0	0	3	2	16	21
	悪性	0	0	1	2	2	10	15	0	0	2	0	1	4	7	0	0	1	2	0	1	4	0	0	0	2	0	0	2
	合計	1	2 (2)	1	8	7	33	52 (2)	0	3 (3)	3	0	3	18	27 (3)	0	0	2	3	3	13	21	0	0	0	5	2	16	23
腫瘍動物数	良性のみ	1	2 (2)	0	2	2	12	19 (2)	0	3 (3)	1	0	1	8	13 (3)	0	0	1	0	2	11	14	0	0	0	1	2	12	15
	悪性	0	0	1	2	2	9	14	0	0	2	0	1	4	7	0	0	1	2	0	1	4	0	0	0	2	0	0	2
	合計	1	2 (2)	1	4	4	21	33 (2)	0	3 (3)	3	0	2	12	20 (3)	0	0	2	2	2	12	18	0	0	0	3	2	12	17

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-727日 ⑥728-736日。 (M) 悪性腫瘍 ** : P<0.01 (Fisherの直接確率法)

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任は BASF ジャパン 株式会社にある。

Flufenoxuron

ラット/慢性（1年群と2年群の合計。但し統計学的有意差を示す*印は、2年群についてのものである。表中の（ ）内の数字は1年群の動物。）

腫瘍性病変の発生経過—(雌) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		500ppm							5000ppm							50000ppm						
		1-52 ①	中間 ②	53-78 ③	79-91 ④	92-104 ⑤	最終 ⑥	計	1-52 ①	中間 ②	53-78 ③	79-91 ④	92-104 ⑤	最終 ⑥	計	1-52 ①	中間 ②	53-78 ③	79-91 ④	92-104 ⑤	最終 ⑥	計
副腎	褐色細胞腫						0							0								0
	腺腫						0							0								0
	悪性褐色細胞腫 (M)						0					1		1								0
甲状腺	濾胞状腺腫						1	1						0							2	2
	C-細胞腺腫					1	1	1						0								0
	濾胞状癌 (M)						0	0						0								0
	癌腫						0	0						0								0
大腸	脂肪腫						0	0						0								0
	平滑筋肉腫 (M)						0	0						0								0
小腸	癌 (M)						0	0						0								0
検査動物数		0	10 (10)	0	3	4	13	30 (10)	0	10 (10)	0	2	4	14	30 (10)	0	10 (10)	0	1	2	17	30 (10)
腫瘍数	良性	0	1 (1)	0	2	4	13	20 (1)	0	0	0	2	4	16	22	0	2 (2)	0	0	1	20	23 (2)
	悪性	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	3	2	5	0	0	0	1	1	5	7
	合計	0	1 (1)	0	3	5	14	23 (1)	0	0	0	2	7	18	27	0	2 (2)	0	1	2	25	30 (2)
腫瘍動物数	良性のみ	0	1 (1)	0	2	3	9	15 (1)	0	0	0	2	2	11	15	0	2 (2)	0	0	1	9	12 (2)
	悪性	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	2	2	4	0	0	0	1	1	5	7
	合計	0	1 (1)	0	3	4	10	18 (1)	0	0	0	2	4	13	19	0	2 (2)	0	1	2	14	19 (2)

* 日 ①1-364日 ②365-374日 ③365-546日 ④547-637日 ⑤638-727日 ⑥728-736日。 (M) 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

3) マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料 No. T-19)

試験機関:

[GLP 対応]

(血液学的検査)

[GLP 対応]

(病理組織学的検査)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験動物: B6C3F₁系マウス 主群(2年群); 1群雌雄各50匹
衛星群(1年群); 1群雌雄各10匹。
開始時6~8週齢

試験期間: 24ヵ月(1987年3月16日~1989年3月29日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、500、5,000及び50,000ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月又は24ヵ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、3~4週間間隔で調製した。

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。

2年間投与した主群では、5,000及び50,000ppm群の雌で局部的脱毛及び脊柱前湾及び50,000ppm群の雌で眼の障害及び皮下腫瘍が高頻度でみられた。主群におけるこれらの症状の発現頻度を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群(ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
脊柱前湾	32	36	43	45	8	15	20	36
眼の障害	1	0	0	0	0	2	0	5
皮下腫瘍	0	2	0	0	0	1	0	5
局部的脱毛	5	5	6	8	11	9	17	13

50,000ppm群の雌で皮下腫瘍が多かったのは、動物が痩身であったため、触診で腫瘍が検出され易かったことによるものと思われる。

また、50,000ppm群の雌で眼の障害がみられたのは、飼料をかきだす時に起こった給餌器による擦過傷によるものと思われる。

5,000及び50,000ppm群の雌における脊柱前湾及び局部的脱毛の発現頻度の増加は、飼料の嗜好性の低下またはストレスに伴う被毛のかきむしりによるものと思われる。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

対照群を含む全群で飼料のかきだしがみられた。5,000ppm 群雌及び 50,000ppm 群の雌雄では対照群よりかきだしの頻度が有意に高かったが、これは高用量群では飼料嗜好性が悪かったことに起因すると思われる。各群のかきだしのみられた週の割合(%)を下表に示した。

性別	雄				雌			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群 (ppm)								
かきだしのみられた週の割合 (%)	31.6	35.7	35.4	38.6††	38.5	42.6	48.3††	57.1††

統計学的方法 : Williams の検定、†† : P<0.01

試験終了時の主群の生存率を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群 (ppm)								
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
生存率 (%)	78	70	68	78	70	72	62	60

いずれの群でも死亡率は低く、対照群と比較して各投与群の生存率に統計学的有意差はみられなかった。

体重変化 : 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は月 1 回全生存動物の体重を測定した。

50,000ppm 群の雄で試験期間を通じて、雌で投与開始後 16 週から試験終了時まで飼料の希釈効果 (検体を 5%含むこと) に起因すると思われる体重増加の抑制がみられた。

その他の投与群でも、対照群と比較して統計学的有意差が散発的にみられたが、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量 : 投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回摂餌量を測定した。

いずれの投与群でも、検体投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

検体摂取量 : 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は、次表の通りである。

投与群 (ppm)	500	5,000	50,000
雄	55.96	558.57	7355.62
雌	73.20	738.66	7779.70

血液学的検査 : 投与開始後 12、18 及び 24 ヶ月時に、主群の全生存動物を対象として、尾静脈から血液を採取した。なお、切迫屠殺動物については心臓穿刺により血液を採取した。採取した血液を用いて、白血球百分比及び赤血球形態を検査した。

対照群と比較して、統計学的有意差がみられた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

白血球百分比に統計学的に有意な増減が散発的にみられたが、軽微であり用量相関性や継続性が認められないことより検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
52週	好塩基球 (E)					2	-	-	1↓
	単球 (M)	3	-	-	5↑↑	4	-	-	6↑↑
78週	多形核好中球 (N)	33	-	27↓↓	29↓↓				
	リンパ球 (L)	65	-	72↑↑	71↑↑				
	好塩基球 (E)	1	-	1	0↓↓				
	単球 (M)	1	-	0↓↓	0↓↓				

統計学的方法：Williams の検定、↓：P<0.05、↓↓：P<0.01

表中の数値は白血球百分比 (%) を表す。

臓器重量：投与後 12 ヶ月時の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、脳、心、肝、腎、脾及び精巣の重量を測定した。統計処理にあたっては、絶対重量の分析に加え、最終体重を共変量とする共分散分析も行った。

対照群と比較して、統計学的有意差がみられた項目を次頁の表に示す。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与群 (ppm)	500	5,000	50,000	500	5,000	50,000
50~51週	体重		95↓	92↓↓			87↓
	肝重量						116↑↑
	補正後			118↑↑			127↑↑
	精巣重量			91↓↓	-	-	-
	腎重量						107↑
	補正後						109↑↑
104週	脾重量						143↑
	補正後						143↑
	体重			88↓↓		90↓	82↓↓
	脳補正後			102↑			
	心重量				111↑↑	106↑↑	107↑↑
	補正後				112↑↑	107↑↑	108↑↑
	肝重量			146↑↑			156↑↑
	補正後			142↑↑			163↑↑
腎重量			95↓↓	108↑↑	104↑↑	110↑↑	
補正後				108↑↑	106↑↑	112↑↑	
脾重量			124↑				

統計学的方法：Williams の検定、↑↑：P<0.05、↓↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

投与開始後 12 ヶ月 (50~51 週時) では、検体投与に関連した影響として、最終体重で補正後の重量の増加が 50,000ppm 群の雌雄で肝重量、雌では腎及び脾にも

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

みられた。試験終了時(104 週)では、検体投与に関連した影響として、50,000ppm 群の雌雄で肝重量の増加がみられた。

全投与群の雌で腎及び心の重量に統計学的に有意な増加がみられたが、明確な用量相関関係がみられないので、その毒性学的意義はないものと考えられる。

そのほかにも対照群と比較して、統計学的に有意な変動はみられたが、体重の変化を反映したものであると考えられた。

肉眼的病理検査：投与後 12 ヶ月の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

12 ヶ月間中間屠殺では、投与に起因する肉眼的異常はみられなかった。

2 年群において、50,000ppm 群の雌雄で肝の腫大、蒼白化及び小葉構造の明瞭化がみられた。さらに、雄では肝に暗色化病巣及び前胃の潰瘍の増加、精囊腫大頻度の減少がみられた。雌では肥満（過剰体脂肪）の減少及び副卵巣嚢胞の発現頻度の減少がみられた。

病理組織学的検査：対照群及び 50,000ppm 群の全動物及び全群の途中死亡動物を対象として、副腎、大動脈、骨（膝関節、大腿、腰椎）、脳、精巣上体、眼、心、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）、腎、涙腺（ハーダー腺）、肝、肺、リンパ節（腸間膜及び顎下）、乳腺、筋肉（大腿）、神経（近位及び遠位坐骨神経）、食道、卵巣、睪、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎）、精囊、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺/上皮正体、気管、膀胱、子宮及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

また、500 及び 5,000ppm 群については、肺、腎、肝及び脾（ただし、24 ヶ月投与群の雌のみ）並びに肉眼的病変部について検査した。

認められた主要な非腫瘍性病変の発現頻度を次表に示す。

衛星群（1 年群）

性別	雄				雌				
投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
肝	クッパー細胞集簇	0/10	0/10	0/10	9/10***	0/10	0/10	0/10	9/10***
	小葉中心性肝細胞空胞化	8/10	9/10	7/10	0/10	4/10	2/10	0/10	1/10

表中の数値の分母は検査標本数、分子は異常がみられた標本数
統計学的方法：Fisher の直接確率法、***：P<0.001

主群 (2年群)

性別	雄				雌				
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000	
投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
肝	単細胞壊死	2/50	1/50	1/50	42/50***	0/50	0/50	1/50	38/50***
	クッパー細胞集簇	0/50	0/50	2/50	47/50***	0/50	1/50	11/50***	44/50***
	肝細胞肥大	0/50	0/50	1/50	31/50***	0/50	0/50	0/50	35/50***
	炎症	2/50	3/50	4/50	12/50**	6/50	5/50	9/50	10/50
脾 多核性マクロファージ	0/50	0/50	0/50	18/49***	0/50	0/50	0/50	10/50***	
腺胃 炎症	0/50	1/43	0/38	5/47*	0/49	0/48	0/49	1/48	
前胃-胃潰瘍随伴変化	1/50	4/49	6/45**	6/48*	2/50	0/50	3/50	2/48	

表中の数値の分母は検査標本数、分子は異常がみられた標本数

統計学的方法: Fisherの直接確率法、*: P<0.05、**: P<0.01、***: P<0.001

衛生群(12ヵ月時に屠殺)では、検体投与に関連した影響として、50,000ppm群の雌雄で肝にクッパー細胞集簇がみられ、また雄で小葉中心性肝細胞の正常な空胞化がみられなかった。

主群では、検体投与に関連した影響として、50,000ppm群の雌雄では肝細胞の単細胞壊死、クッパー細胞集簇及び肝細胞肥大、脾に多核性マクロファージが高頻度でみられ、また雄では肝に炎症及び腺胃に潰瘍をともなった炎症がみられた。

5,000ppm群の雄で前胃に胃潰瘍随伴変化がみられ、雌では肝にクッパー細胞集簇がみられた。

腫瘍性病変の発生頻度表を別表に示す。

腫瘍性病変としては、肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝及び脾の血管肉腫が本系統においては高かった。

投与群雄の肝細胞癌の発現率は500、5,000、50,000ppm群でそれぞれ38、30、30%であり、対照群の6%と比べ有意に高かったが(文献値[Haseman et al, 1985]では、8~32%)、投与量の増加に伴って発現率が増加したわけではなかった。又、肝細胞癌と肝細胞腺腫を合計すると、投与群はそれぞれ44、52、50%であり、対照群(36%)と比較していずれの群も有意差はみられなかった(文献値[Haseman et al, 1985]では、14~58%)。

又、肝細胞癌は雄のみで多発し、早期化はなかった(500ppm群と5,000ppm群の各1例を除き、全て18ヵ月[79週]以降に認められている。)さらに、本剤には変異原性がないこと、及び50000ppm群では肝細胞の単細胞壊死、肝細胞肥大、クッパー細胞集簇及び炎症の増加に反応したものと考えられ、直接的な遺伝毒性によるものではないと考えられた。500及び5000ppm群雄では前記の肝の所見がないにもかかわらず、肝細胞癌が発生していること及び検体投与群に前腫瘍性病巣

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

の増加がみられないことより、肝細胞癌は検体投与に関連したものではなく偶発的と考えられる。

血管腫または血管肉腫に関して、雌の脾の血管肉腫の発現率が 50,000ppm 群で有意に高かった。又、雄の肝における両腫瘍の合計発現率にも用量の増加に伴った有意な傾向がみられた。全ての組織における血管腫及び血管肉腫の合計発現率は雌の 50,000ppm 群では有意に増加していた。一方、雄の 50,000ppm 群では高い傾向にあったが、統計学的有意差はなかった。この種の腫瘍は原発組織が多中心性であるため、個々に説明することは困難であるが、投与との関連性が疑われる。この場合も肝の細胞癌、細胞腫瘍の場合と同様に直接的な遺伝毒性によるとは考えられない。

良性及び悪性腫瘍の総数及び腫瘍動物数には、検体投与によると思われる影響はみられなかった。

文献

Haseman et al、Journal of the National Cancer Reserch. 75 (1985) : 975-984

以上のように、本剤の 24 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、50,000ppm 群雌雄で肝重量の増加がみられ、全投与群の雄で肝細胞癌の発現頻度の増加及び 50,000ppm 群の雌雄で肝又は脾に血管腫及び血管肉腫の発現頻度の増加がみられた。雄のみでみられた肝細胞癌の発現頻度の増加は、本剤に変異原性はないこと、用量関連性がないこと、及び検体投与群に前腫瘍性病巣の増加がみられないことより検体投与に直接関連しない偶発的なものと考えられる。又、5,000ppm 以上の群雄では胃の潰瘍もみられている。血管系腫瘍は全組織の合計としてみると、雄では統計学的有意差はないが、雌では有意であり、投与との関連が疑われるが、これも直接的遺伝毒性によるものとは考えられない。

検体投与群雄における肝細胞癌増加の毒性学的意義を確認するため実施した Peer Review の概要を資料 No. T-19-PR に示した。

以上、本試験において 50000ppm 群の雌雄に肝臓の単核細胞の壊死、クッパー細胞集簇及び肝細胞肥大の増加が認められ、脾臓では多核性マクロファージの増加が認められた。同群雄ではさらに肝細胞の炎症がみられた。雌では 5000ppm 群にも肝クッパー細胞集簇の増加が認められ、雄では 5000ppm 以上の用量群に前胃一胃潰瘍随伴変化が認められたことから、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 500ppm (雄 56.0mg/kg/日、雌 73.2mg/kg/日) であると判断した。

腫瘍性病変
衛生群 (1年)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
全動物 52週時	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	空腸	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハタ-腺 #1	腺腫 (B)	1	1	0	0	0	1	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	肺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	肥満細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺 #1	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	腫瘍数	良性	2	1	0	0	0	1	1	1
		悪性	2	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍総数		4	1	0	0	0	1	1	1
	担腫瘍動物数	良性	2	1	0	0	0	1	1	1
		悪性	2	0	0	0	0	0	0	0
担腫瘍動物総数		4	1	0	0	0	1	1	1	

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

Fisher の直接検定: * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$, *** : $p \leq 0.001$

主群 (2年群)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000	
途中死亡・切迫殺	動物数		11	14	16	11	15	14	19	20	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(8)	(13)	(13)	(11)	(14)	(13)	(18)	(18)	
	副腎#1	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(9)	(8)	(12)	(15)	(10)	(12)	(16)	(13)	
	十二指腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(2)	(2)	(9)	(3)	(7)	(8)	(10)	(7)	
	造血組織	悪性リンパ腫 (M)		2	3	6	1	5	5	7	5
		顆粒球性白血病 (M)		0	1	1	1	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)		0	0	1	0	2	2	3	2
	臓器	所見 / (検査動物数)	(8)	(8)	(12)	(6)	(8)	(13)	(15)	(13)	
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(15)	(10)	(15)	(14)	(19)	(19)	
	腎臓#1	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(14)	(10)	(14)	(14)	(19)	(19)	
	ハート-腺#1	腺腫 (B)	3	1	2	0	1	1	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(16)	(11)	(15)	(14)	(19)	(20)	
	肝臓 x3	肝細胞腺腫 (B)		3	0	3	1	3	1	1	1
		肝細胞癌 (M)		1	10	8	4	3	1	4	2
		血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(15)	(11)	(15)	(14)	(19)	(20)	
	肺 x2	腺腫 (B)		3	0	2	1	1	0	2	3
		腺癌 (M)		1	2	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(16)	(10)	(15)	(14)	(19)	(20)	
	乳腺	腺癌 type A (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 type B (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(1)	(1)	(1)	(2)	(1)	(2)	(2)	(0)	
	プロトコール指定外組織										
	原発巣不明	癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	
	脊椎骨	骨肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	
	陰門	扁平上皮癌 (M)		-	-	-	-	0	0	1	
	臓器	所見 / (検査動物数)		-	-	-	-	(14)	(14)	(17)	
卵巣#1	奇形腫 (B)		-	-	-	-	0	0	1		
	脂肪肉腫 (M)		-	-	-	-	1	0	0		
臓器	所見 / (検査動物数)		(10)	(14)	(15)	(11)	(14)	(14)	(19)		
脳下垂体	前葉腺腫 (B)		0	0	0	0	1	1	2		
臓器	所見 / (検査動物数)		(11)	(14)	(16)	(11)	(15)	(14)	(19)		
皮膚	扁平上皮癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0		
	肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0		
	平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0		

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

Fisher の直接検定 ; * : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01, *** : p ≤ 0.01

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
途中死亡・切迫殺	動物数		11	14	16	11	15	14	19	20
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(15)	(11)	(15)	(14)	(19)	(20)
	脾臓	血管肉腫 (M)	3	1	0	1	0	1	0	3
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(12)	(12)	(9)	(14)	(13)	(19)	(18)
	腺胃	肉腫 (M)-未分化	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(13)	(14)	(10)	(15)	(14)	(19)	(19)
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(13)	(10)	(15)	(14)	(19)	(19)
	甲状腺#1	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	-	-	-	-	(15)	(14)	(19)	(20)
	子宮及び 頸管	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	0
		子宮内膜腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(11)	(14)	(16)	(11)	(14)	(14)	(19)	(19)
	腰椎	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
計画殺	動物数		39	36	34	39	35	36	31	30
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	副腎#1	髓質癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
		髓質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	盲腸	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(5)	(2)	(3)	(6)	(22)	(5)	(2)	(16)
	造血組織	悪性リンパ腫 (M)	5	2	1	5	18	3	0	14
		組織球性肉腫 (M)	0	0	2	1	4	2	2	2
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	腎臓#1	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(30)	(30)
	ハート腺#1	腺腫 (B)	4	4	8	3	5	3	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	肝臓 x3	肝細胞腺腫 (B)	12	3	8	9	7	5	1	12
		肝細胞癌 (M)	2	9**	7*	11**	0	8**	3	3
		血管肉腫 (M)	1	1	0	5	0	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	肺 x2	腺腫 (B)	4	4	6	5	2	3	0	0
		癌 (M)	1	5	5	5	1	0	1	0
臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(34)	(31)	(39)	(35)	(36)	(28)	(29)	
腸間膜 リンパ節	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

Fisher の直接検定: *; $p \leq 0.05$, **; $p \leq 0.01$, ***; $p \leq 0.01$

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
計画殺	動物数		39	36	34	39	35	36	31	30
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	乳腺	腺癌 type A (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(1)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
	プロトコール指定外組織									
	腸間膜	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	原発巣不明	癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊椎骨	神経節-神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	他部位	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	-	-	-	-	(35)	(36)	(31)	(25)
	卵巣 #1	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(34)	(34)	(39)	(35)	(35)	(30)	(30)
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(38)	(35)	(34)	(39)	(35)	(35)	(30)	(30)
	脳下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	1	0	10	10	3	3
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(30)	(30)
	唾液腺	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(35)	(31)	(30)
	皮膚	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	脾臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	1	2	0	2*	0	0	1	4
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(34)	(34)	(39)	(35)	(36)	(31)	(30)
	胸骨/骨髓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(31)	(38)	(35)	(36)	(31)	(29)
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	1	2	2
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	-	-	-	-
	精巣 #1	ライジット細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(38)	(35)	(36)	(31)	(29)
	甲状腺 #1a	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	2	0	0	1	1	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(35)	(33)	(39)	(35)	(35)	(29)	(30)
	膀胱	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	-	-	-	-	(35)	(35)	(31)	(30)
	子宮及び 頰管	線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
子宮内膜腺腫 (B)		-	-	-	-	2	0	0	3	
臓器	所見 / (検査動物数)	(39)	(36)	(34)	(39)	(34)	(36)	(31)	(30)	
腰椎	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

a: 1 個体の両側に同一所見が見られている場合は 1 とした。

Fisher の直接検定: *; $p \leq 0.05$, **; $p \leq 0.01$, ***; $p \leq 0.01$

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000	
全動物	動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(49)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)	
	副腎 #1	髄質癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	
		髄質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(47)	(45)	(47)	(43)	(43)	(47)	(46)	(42)	
	盲腸	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(48)	(44)	(45)	(43)	(44)	(48)	(47)	(41)	
	十二指腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(7)	(4)	(12)	(9)	(29)	(13)	(12)	(23)	
		造血組織	悪性リンパ腫 (M)	7	3	7	6	23	8	7	19
		顆粒球性白血病 (M)	0	1	1	1	0	1	0	0	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	3	1	6	4	5	4	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(47)	(44)	(45)	(45)	(43)	(49)	(46)	(43)	
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(49)	(49)	(50)	(50)	(50)	(49)	
		腎臓 #1	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(48)	(49)	(49)	(50)	(49)	(49)	
	ハタ-腺 #1	腺腫 (B)	7	5	10	3	6	4	0	1	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
		肝臓 x3	肝細胞腺腫 (B)	15	3	11	10	10	6	2	13
		肝細胞癌 (M)	3	19***	15**	15**	3	9*	7	5	
		血管肉腫 (M)	2	1	0	5	0	0	0	1	
		血管腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
	肺 x2	腺腫 (B)	7	4	8	6	3	3	2	3	
癌 (M)		2	7	6	6	1	0	1	0		
臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(47)	(45)	(48)	(48)	(50)	(47)	(46)		
腸間膜リンパ節	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(47)	(49)	(50)		
	乳腺	腺癌 type A (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	
	腺癌 type B (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

Fisher の直接検定 : * ; $p \leq 0.05$, ** ; $p \leq 0.01$, *** ; $p \leq 0.01$

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
全動物	動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	臓器	所見 / (検査動物数)	(2)	(3)	(3)	(2)	(1)	(2)	(2)	(2)
	プロトコール指定外組織									
	原発巣不明	癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊椎骨	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経節-神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	陰門	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	他部位	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	-	-	-	-	(47)	(50)	(48)	(47)
	卵巣 #1	奇形腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		脂肪肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(49)	(48)	(48)	(47)	(50)	(49)	(49)	(50)
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(48)	(49)	(49)	(50)	(49)	(49)	(49)	(49)
	脳下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	1	0	11	11	5	3
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(49)	(50)	(49)	(50)	(49)	(50)
	唾液腺	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
	皮膚	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)	(50)
	脾臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	4	3	0	3	0	1	1	7**
臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(48)	(49)	(50)	(49)	(50)	(50)	(49)	
胸骨/骨髓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(43)	(38)	(47)	(49)	(48)	(49)	(48)	
腺胃	肉腫 (M)-未分化	0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(49)	(45)	(48)	(50)	(50)	(50)	(48)	
前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	1	1	2	3	
臓器	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	-	-	-	-	
精巣 #1	ライジッセル細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-	

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

Fisher の直接検定 ; * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$, *** : $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
全動物	動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	臓器 甲状腺#1	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(47)	(48)	(50)	(50)	(50)	(48)
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	3	1	0	2	1	1
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器 膀胱	所見 / (検査動物数)	(49)	(49)	(49)	(47)	(49)	(50)	(47)	(47)
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器 子宮及び 頸管	所見 / (検査動物数)	-	-	-	-	(50)	(50)	(50)	(50)
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	0
		子宮内膜腺腫 (B)	-	-	-	-	2	0	1	3
	臓器 腰椎	所見 / (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(48)	(50)	(50)	(49)
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	30	16	33	25	33	29	16	31
		悪性	20	36	37	39	37	30	26	43
	腫瘍総数		50	52	70	64	70	59	42	74
	担腫瘍動物数	良性	16	8	16	10	11	13	7	9
		悪性	17	29	29	28	33	24	24	33
担腫瘍動物総数		33	37	45	38	44	37	31	42	

#1: 片側ずつ別々に検査しているが、表中ではひとつにまとめた。

Fisher の直接検定: *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.01$

主群 (2年群) + 衛生群 (1年群)

合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	腫瘍数	良性	32	17	33	25	33	30	17	32
		悪性	22	36	37	39	37	30	26	43
	腫瘍総数		54	53	70	64	70	60	43	75
	担腫瘍動物数	良性	18	9	16	10	11	14	8	10
		悪性	19	29	29	28	33	24	24	33
担腫瘍動物総数		37	38	45	38	44	38	32	43	

腫瘍性病変 (2年群の全検査動物のまとめ)

性別	雄							雌							
	投与群 (ppm)	0	500	5000	50000	傾向検定	背景データ (%) 文献値*		0	500	5000	50000	傾向検定	背景データ (%) 文献値*	
							平均	範囲						平均	範囲
肝	検査動物数	50	50	50	50				50	50	50	50			
	肝細胞腺腫 (%)	15 (30)	3 (6)	11 (22)	10 (20)		10.0	0-44	10 (20)	6 (12)	2 (4)	13 (26)		3.8	0-18
	ヒアレビユ- (%)	14 (28)	5 (10*)	12 (24)	12 (24)				-	-	-	-			
	肝細胞癌 (%)	3 (6)	19 (38**)	15 (30**)	15 (30**)	\$	21.1	8-32	3 (6)	9 (18*)	7 (14)	5 (10)		4.6	0-15
	ヒアレビユ- (%)	5 (10)	17 (34**)	15 (30*)	13 (26*)				-	-	-	-			
	腺腫+癌 (%)	18 (36)	22 (44)	26 (52)	25 (50)		30.3	14-58	13 (26)	15 (30)	9 (18)	18 (36)		8.3	0-20
	ヒアレビユ- (%)	19 (38)	22 (44)	27 (54)	25 (50)				-	-	-	-			
	血管肉腫 (%)	2 (4)	1 (2)	0 (0)	5 (10)		2.6	0-6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)		0.6	0-2
	血管腫 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	\$	0.2	0-2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0.4	0-2
	血管肉腫+血管腫 (%)	2 (4)	1 (2)	0 (0)	7 (14)	\$			0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)			
脾	検査動物	50	50	50	49				50	50	50	50			
	血管肉腫 (%)	4 (8)	3 (6)	0 (0)	3 (6)		2.2	0-8	0 (0)	1 (2)	1 (2)	7 (14**)		1.3	0-6
	血管腫 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0.1	0-2	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)		0.2	0-2
	血管肉腫+血管腫 (%)	4 (8)	3 (6)	0 (0)	3 (6)				0 (0)	1 (2)	2 (4)	7 (14)	\$\$		
全臓器	血管肉腫 (%)	8 (16)	4 (8)	1 (2)	9 (18)		3.1	0-10	1 (2)	1 (2)	2 (4)	10 (20)		2.1	0-8
	血管腫 (%)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	3 (6)		1.3	0-14	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)		1.6	0-6
	血管肉腫+血管腫 (%)	8 (16)	5 (10)	1 (2)	12 (24)				1 (2)	2 (4)	3 (6)	11 (22)	\$\$		

注 * : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (Fisher の直接確率法)

\$: P<0.05, \$\$: P<0.01 (Petoらの傾向検定)

() : 発現率%

文献* : Haseman et al, J. NCI. 75 (1985) :975-984 [報告された試験期間は大部分が2年間であった。]

脾臓及び肝臓の血管腫、血管肉腫についてはHaseman et al, Toxicologic Pathology. vol25. No.3 (1998)を用いた。

におけるある試験の対照群での発現率[Clark, D. G (1988) 報告書番号]は、

肝細胞腺腫 雄 30% (15/50) ; 雌 10% (5/50)

肝細胞癌 雄 10% (5/50) ; 雌 6% (3/50)

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

4) マウスを用いた発がん性試験の肝病理組織標本(雄)の Peer Review (資料 No. T-19-PR)

Peer Review 機関: 食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年 : 1992 年

試験項目及び結果:

雄の肝病理組織標本をシッティングポーン・リサーチ・センターより取り寄せ、食品農医薬品安全性評価センターの榎本眞博士が検鏡した。その結果と原著におけるデータを以下に示す。

衛星群 (1 年群)

	原著におけるデータ				Peer Review の結論			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞腺腫	1	0	0	0	1	2	1	1
クッパー細胞集簇	0	0	0	9 ^{***}	0	0	0	9 ^{**}
小葉中心性肝細胞空胞化	8	9	7	0	9	10	7	0 ^{**}

主群 (2 年群)

性別	原著におけるデータ				Peer Review の結論			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	15	3	11	10	14	5 [*]	12	12
肝細胞癌	3	19 ^{***}	15 ^{**}	15 ^{**}	5	17 ^{**}	15 [*]	13 [*]
肝細胞腺腫+肝細胞癌	18	22	26	25	19	22	27	25
単細胞壊死	2	1	1	42 ^{***}	2	1	0	42 ^{**}
クッパー細胞集簇	0	0	2	47 ^{***}	1	0	2	47 ^{**}
肝細胞肥大	0	0	1	31 ^{***}	0	0	1	31 ^{**}
炎症	2	3	4	12 ^{**}	3	6	4	12 [*]

統計学的方法: Fisher の直接確率法 * : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001

Peer Review では、P<0.01 までの検定。

原著では、対照群より発現率の低い病変は検定していない。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

検体投与群の雄の肝でみられた肝細胞癌の増加に関する Peer Review の考察は、以下の通りである。

この試験のように、対照群の肝細胞癌の発生率が著しく低く、一方、500ppm 群では肝細胞腺腫の発現率が低いのにに対して肝細胞癌の発現率が著しく高い場合には、腺腫と癌の合計でも肝腫瘍を評価することが最も適切と考えられる。その結果もふまえた下記の諸点より、フルフェノクスロンの実験動物に対する発がん性は明確でないと考えられる。

- (イ) 検体投与各群の肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発生率は自然発生率の変動幅内である。
- (ロ) 肝細胞癌の発現頻度には用量相関性がない。
- (ハ) 検体投与群の肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現時期は対照群と同様に実験末期であった。
- (ニ) 雌では肝発がん性はない。
- (ホ) 検体投与群に過形成巣や明細胞巣などの前腫瘍性病巣の増加はみられない。
- (ヘ) ラットでは発がん性がない。
- (ト) 遺伝毒性がない。
- (チ) 対照群に比べての腫瘍発生増加が検体投与群に明確に認められていないので、フルフェノクスロンにプロモーター的な活性があることは否定される。

非腫瘍所見では、肝細胞の単細胞壊死、クッパー細胞集簇、肝細胞肥大、炎症性変化など慢性的な障害を示す変化が 50,000ppm 群で高率に観察されたが、これらは 500ppm 及び 5,000ppm 群では認められないことから腫瘍発生とは関連しないと考えられる。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

5) マウスを用いた混餌投与による発がん性試験②

(資料 No. T-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験動物：B6C3F1 系マウス、1 群雌雄各 50 匹、開始時約 5~6 週齢、

試験期間：104 週間（1993 年 4 月 6 日~1995 年 4 月 13 日）

投与方法：検体を 0、100、1000 および 10000ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって
随時摂食させた。検体混入飼料の調製頻度は、試験開始後 9 週間は毎週 1 回、その
後は 4 週間に 1 回とした。

〈投与量設定根拠〉

試験項目および結果：

死亡率；毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	1000	10000
死亡率 (%)	雄	16	22	24	14
	雌	22	20	36	36

検定手法：Fisher の直接確率法 有意差なし

死亡率に、検体投与による影響は認められなかった。

一般状態；毎日観察した。

いずれの投与群でも、試験期間中に検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

触診；毎週 1 回、全動物を対象として行った。

性別	群 (ppm)	腫瘍発生頻度*				腫瘍を有する動物数	総腫瘍数	平均腫瘍発現時期**
		0	1	2	>3			
雄	0	44	5	0	1	6	8	73
	100	37	9	4	0	13	17	86
	1000	46	3	0	1	4	9	99
	10000	41	7	2	0	9	11	70
雌	0	48	2	0	0	2	2	95
	100	47	3	0	0	3	3	79
	1000	46	4	0	0	4	4	96
	10000	46	3	0	1	4	7	81

* 特定の腫瘍数を有する動物数

** 最初の腫瘍が認められた週

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

いずれの投与群とも、試験期間を通じて検体の投与による腫溜の増加は認められなかった。

体重変化；最初の14週は毎週、その後は2週間に1回、全ての動物の体重を測定した。

試験期間中の体重増加(g)および対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

性別	項目	群 (ppm)			
		0	100	1000	10000
雄	増体重(g)	21.8	21.5	22.0	21.4
	変動率(%)	—	99	101	98
雌	増体重(g)	24.2	24.9	23.2	20.5
	変動率(%)	—	103	96	85

雄において、1000 および 10000ppm 群では投与開始後 1 週時に統計学的有意な体重増加の抑制が認められ、10000ppm 群ではその後も約 36 週まで平均体重および体重増加の軽度の抑制が認められた。しかし、全投与期間中の体重変動率に顕著な変化が認められなかったため、検体投与による影響ではないと考えられる。

雌において、1000 および 10000ppm 群では 24 週以降統計学的有意差はなかったが、対照群と比較して平均体重の軽度抑制が認められた。10000ppm 群では、対照群と比較し、全投与期間中の体重増加に 15%の抑制が認められたため、検体投与による影響と考えられた。

摂餌量および食餌効率；摂餌量は、毎週 1 回全動物を対象に測定した。摂餌量および体重増加量に基づいて、投与開始後 14 週間の食餌効率を算出した。

いずれの投与群の雌雄にも、摂餌量には検体投与による影響が認められなかった。1000 および 10000ppm 群の雄では、対照群と比較して投与開始 1 週時にのみ食餌効率の低下が認められた。

飲水量；毎日、ケージサイドから観察したが、検体投与に関連した変化が認められなかったため、定量的な測定は行わなかった。

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)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	15.3	152.2	1591.7
	雌	17.4	186.9	1890.0

血液学的検査；投与開始後 50、76 および 102 週時に全生存動物の尾静脈から血液を採取し、塗抹標本を作製した。対照群および高用量群の標本について、白血球百分率および血球形態を検査した。

いずれの検査時にも、異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

臓器重量；試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および体脳重比も算出した。

副腎、脳、腎、肝、脾、精巣、卵巣

対照群と比較し、統計学的有意な変化が認められた項目を下表に示す。

項目	雄			雌		
	100ppm	1000ppm	10000ppm	100ppm	1000ppm	10000ppm
最終体重						90↓
副腎重量	133↑					

検定手法：Behren の検定後 Fisher の直接確率法、↑：P<0.05

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(%)を表したものを。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺および試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に起因する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。

副腎（皮質、髄質）、脳（大脳皮質、小脳皮質、髄質）、眼および視神経、大腿骨（骨髄を含む）、心、腎、肝、肺、精囊、腎髄、胃、甲状腺、子宮および全ての肉眼的異常部位

〈非腫瘍性病変〉

対照群と比較して統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変の発現頻度を含め、その他の主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

10000ppm 群雌において、途中死亡および最終屠殺を含む全動物で、肝における髓外造血亢進の発現頻度に統計学的有意な増加が認められた。この髓外造血亢進は一般的に認められる変化であり、雄では同様な発現頻度の増加が認められなかったので、10000ppm 群雌の6例のうち5例は認められた造血系腫瘍に関連する変化であり、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。また、小葉中間帯性肝細胞脂肪性空胞化の発現頻度に統計学的有意な減少が認められたが、偶発的な変化であり、発現頻度の減少には毒性学的意義はないと考えられる。さらに、胸骨の骨硬化症および胸線のリンパ球増生の発現頻度に統計学的有意な減少が認められた。また子宮では、内腔拡張の統計学的に有意な発生頻度の低下が、1000若しくは10000ppm 群で認められた。これら病変のいずれも偶発的な変化であると考えられた。

雌の1000ppm以下の投与群及び雄の全ての投与群とも検体投与に関連のある非腫瘍性病変は認められなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

したがって、本試験で検体投与に関連のある非腫瘍性変化は認められなかった。

〈腫瘍性病変〉

本試験で認められた全ての腫瘍について表 2 に示す。腫瘍の種類およびその発生数、良性及び悪性腫瘍の数及び腫瘍を有する動物数ともに投与に関連のある増加は雌雄とも認められなかった。

以上のように、本剤を 104 週間飼料混入投与した結果、最高投与量の 10000ppm で雌動物の体重増加の抑制が認められた以外、投与に起因すると思われる変化は認められなかった。最大無毒性量 (NOEL) ^(申請者注) は雄で 10000ppm 以上 (1591.7mg/kg/day 以上)、雌で 1000ppm (186.9mg/kg/day) であると判断される。なお、最高投与量の 10000ppm でも、催腫瘍性は認められなかった。

^(申請者注) 報告書では 10000ppm 群雌の体重増加の抑制から NOEL を雌雄ともに 1000ppm としているが、雄では 10000ppm 群でも検体投与による影響がないことから雄の NOEL を 10000ppm と判断した。

表 1. 主要非腫瘍性病変の発現頻度

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
途中 死亡	腎	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	10	18	18
		進行性腎症	1	6	2	3	0	2	2	4
		腎盂炎	0	1	1	1	2	0	2	3
	下顎 リンパ節	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	10	16	18
		マクロファージ色素沈着	2	2	3	2	1	0	2	3
	肝	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	9	18	17
		髓外造血亢進	0	2	0	0	0	0	4	3
	脾	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	10	18	17
		白脾髓過形成	0	5*	4	1	6	2*	2	3
		髓外造血亢進	4	5	2	0	2	3	8	7
	胸骨	所見/検査動物数	8	11	12	7	11	10	18	18
		骨硬化症	0	0	0	0	9	2**	6*	3**
	下顎 唾液腺	所見/検査動物数	8	11	12	7	11	10	18	17
		リンパ球浸潤	2	1	6	1	2	3	1	3
	胸腺	所見/検査動物数	8	11	12	7	11	10	18	18
		リンパ球増生	0	1	0	0	1	2	1	0
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	11	9	18	18
		内膜腺過形成	-	-	-	-	4	2	4	4
		内腔拡張	-	-	-	-	11	9	12	12

検定方法 : Fisher の直接確率法

* : P<0.05

** : P<0.01

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
最終 屠殺	腎	所見/検査動物数	42	39	38	43	39	40	32	32
		進行性腎症	33	36	29	29	8	3	4	5
		皮質嚢胞	5	4	4	11	0	0	1	0
		腎盂炎	4	6	5	5	4	9	2	6
	下顎 リンパ 節	所見/検査動物数	42	3	0	42	39	1	1	32
		マクファーヅ色素沈着	16	0	0	10	6	0	0	6
		濾胞周縁過形成	3	1	0	4	4	0	1	3
	腸間膜 リンパ 節	所見/検査動物数	42	8	12	43	39	2	2	32
		濾胞過形成	3	3	4	4	12	0	0	10
		マクファーヅ色素沈着	9	0	0	6	0	0	0	0
		毛細血管拡張	13	5	7	12	0	0	0	1
	肝	所見/検査動物数	42	39	38	43	39	40	32	32
		小葉中間帯性肝細胞脂肪性空胞化	9	6	5	4	7	2	2	0*
		髄外造血亢進	0	2	1	0	0	1	0	3
	肺	所見/検査動物数	42	39	38	43	39	40	32	32
		肺胞出血	7	3	6	10	11	9	6	5
		細気管支周囲リンパ球浸潤	0	3	2	2	11	10	8	6
	脾	所見/検査動物数	42	10	6	43	39	33	22	32
		白脾髄過形成	15	5	3	22	18	23	10	13
		髄外造血亢進	8	4	2	4	4	0	2	4
	胸骨	所見/検査動物数	42	0	0	43	39	0	0	32
		骨硬化症	0	0	0	0	30	0	0	25
	下顎 唾液腺	所見/検査動物数	42	0	0	43	39	0	0	32
		リンパ球浸潤	15	0	0	13	14	0	0	4*
	胸腺	所見/検査動物数	42	0	0	43	39	0	0	32
		リンパ球増生	12	0	0	9	14	0	0	6
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	39	40	31	32
内膜腺過形成		-	-	-	-	9	2*	2	1*	
内腔拡張		-	-	-	-	39	40	30	31	

検定方法 : Fisher の直接確率法

* : P<0.05

** : P<0.01

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全 動物	腎	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		進行性腎症	34	42	31	32	8	5	6	9
		皮質嚢胞	5	6	4	11	0	0	1	0
		腎盂炎	4	7	6	6	6	9	4	9
	下顎 リンパ節	所見/検査動物数	50	13	12	49	50	11	17	50
		マクロファージ色素沈着	18	2	3	12	7	0	2	9
		濾胞周縁過形成	3	1	0	4	6	0	2	4
	腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	50	18	24	50	50	11	20	50
		濾胞過形成	3	4	4	4	14	0	0	11
		マクロファージ色素沈着	9	1	0	6	1	0	0	0
		毛細血管拡張	15	6	7	12	0	2	0	1
	肝	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	49
		小葉中間帯性肝細胞脂肪性空胞化	9	6	5	4	7	2	2	0*
		髓外造血亢進	0	4	1	0	0	1	4	6*
	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺胞出血	10	4	8	11	12	9	9	6
		細気管支周囲リンパ球浸潤	0	3	2	2	12	10	10	6
	脾	所見/検査動物数	50	20	18	50	50	43	40	49
		白脾髓過形成	15	10	7	23	24	25	12	16
		髓外造血亢進	12	9	4	4	6	3	10	11
	胸骨	所見/検査動物数	50	11	12	50	50	10	18	50
		骨硬化症	0	0	0	0	39	2	6	28*
	下顎 唾液腺	所見/検査動物数	50	11	12	50	50	10	18	49
		リンパ球浸潤	17	1	6	14	16	3	1	7
胸腺	所見/検査動物数	50	11	12	50	50	10	18	50	
	リンパ球増生	12	1	0	9	15	2	1	6*	
子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	49	49	50	
	内膜腺過形成	-	-	-	-	13	4	6	5	
	内腔拡張	-	-	-	-	50	49	42**	43*	

検定方法 : Fisher の直接確率法

* : P<0.05

** : P<0.01

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
途中 死亡	副腎	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	9	18	17
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	所見/検査動物数	8	11	12	7	11	10	18	18
		髄芽腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	9	18	17
		肝細胞腺腫 (B)	1	2	4	2	0	2	0	1
		肝細胞癌 (M)	4	1	0	2	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	8	11	12	7	11	10	18	18
		肺腺腫 (B)	0	3	0	1	2	0	0	2
		肺癌 (M)	0	1	1	0	1	2	0	2
	脾	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	9	18	17
		島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	8	11	11	7	11	9	18	17
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	1
	脾	所見/検査動物数	8	10	12	7	11	10	18	17
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	11	9	18	18
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	造血系	所見/検査動物数	8	11	12	7	11	10	18	18
		組織球性肉腫 (M)	2	2	0	2	0	2	4	2
		悪性リンパ腫 (M)	1	2	2	2	3	5	5	6
	ハタゲ腺(左)	所見/検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	1
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	ハタゲ腺(右)	所見/検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	2	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	2	
骨格筋	所見/検査動物数	0	0	2	1	0	0	0	1	
	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	エナメル芽細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮膚	所見/検査動物数	2	4	0	2	1	1	3	6	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	

検査時期	性別		雄				雌			
			0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
	投与量 (ppm)									
最終屠殺	副腎	所見/検査動物数	42	0	0	43	39	2	0	32
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	十二指腸	所見/検査動物数	42	0	0	43	39	2	0	32
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎	所見/検査動物数	42	39	38	43	39	40	32	32
		腎腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	所見/検査動物数	42	39	38	43	39	40	32	32
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	11	12	15	11	2	2	1	3
		肝細胞癌 (M)	4	3	3	2	2	0	0	3
	肺	所見/検査動物数	42	39	38	43	39	40	32	32
		肺腺腫 (B)	4	6	9	7	2	3	2	2
		肺癌 (M)	1	1	3	1	1	3	0	1
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	39	10	10	31
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	42	0	0	42	39	3	6	32
		腺腫 (B)	0	0	0	0	4	2	5	3
	脾	所見/検査動物数	42	10	6	43	39	33	22	32
		血管腫 (B)	1	1	0	0	1	0	3	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	所見/検査動物数	42	0	1	43	39	0	0	32
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	42	1	0	43	-	-	-	-
		間質細胞腫 (B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	39	40	31	32
		間質性ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	造血系	所見/検査動物数	42	3	2	43	38	10	9	32
		組織球性肉腫 (M)	3	1	1	1	1	1	1	2
		悪性リンパ腫 (M)	4	2	1	4	13	8	8	15
	ハタ-腺 (左)	所見/検査動物数	0	0	2	1	0	1	0	1
腺腫 (B)		0	0	2	0	0	1	0	1	
ハタ-腺 (右)	所見/検査動物数	3	0	0	1	0	1	1	0	
	腺腫 (B)	3	0	0	1	0	1	1	0	
乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
骨格筋	所見/検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	0	
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚	所見/検査動物数	5	11	4	9	3	1	1	2	
	基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全 動物	副腎	所見/検査動物数	50	10	12	50	50	11	18	49
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
	脳	所見/検査動物数	50	11	12	50	50	10	20	50
		髓芽腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	十二指腸	所見/検査動物数	47	9	11	47	49	8	16	47
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		腎腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	49
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	12	14	19	13	2	4	1	4
		肝細胞癌 (M)	8	4	3	4	3	0	0	3
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺腺腫 (B)	4	9	9	8	4	3	2	4
		肺癌 (M)	1	2	4	1	2	5	0	3
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	20	28	49
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	膵	所見/検査動物数	50	10	14	50	50	9	20	49
		島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	50	11	11	49	50	12	24	49
		腺腫 (B)	0	0	0	0	6	2	5	4
	脾	所見/検査動物数	50	20	18	50	50	43	40	49
		血管腫 (B)	1	1	0	0	1	0	3	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	胃	所見/検査動物数	50	10	13	50	49	8	18	49
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	50	12	12	50	-	-	-	-
間質細胞腫 (B)		0	1	0	0	-	-	-	-	
子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	49	49	50	
	間質性ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	1	0	
	血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0	
造血系	所見/検査動物数	50	14	14	50	49	20	27	50	
	組織球性肉腫 (M)	5	3	1	3	1	3	5	4	
	悪性リンパ腫 (M)	5	4	3	6	16	13	13	21	
ハ-タ [*] -腺(左)	所見/検査動物数	0	0	3	1	1	1	0	2	
	腺腫 (B)	0	0	3	0	0	1	0	1	
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	
ハ-タ [*] -腺(右)	所見/検査動物数	3	0	1	1	1	1	1	0	
	腺腫 (B)	3	0	1	1	0	1	1	0	
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
全 動 物	乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	2	0	0	2	
		腺癌(M)	0	0	0	0	2	0	0	2	
	骨格筋	所見/検査動物数	1	0	2	1	1	0	0	1	
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		エナメル芽細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		皮膚	所見/検査動物数	7	15	4	11	4	2	4	8
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		基底細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	2	0	
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
		腫瘍数	良性	22	26	33	22	15	13	14	17
悪性			19	14	15	15	27	23	23	35	
腫瘍総数		41	40	48	37	42	36	37	52		
担腫瘍動物数		良性	18	22	29	21	11	11	11	16	
		悪性	18	13	13	14	25	21	23	29	
担腫瘍動物総数		30	29	36	29	30	27	30	36		

(B) : 良性、(M) : 悪性

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

6) ラットを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料 No. T-21)

試験機関:

[GLP 対応]

(病理組織学的検査)

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験動物: Fischer344 系ラット 1 群雌雄各 50 匹、開始時 6~8 週齢

試験期間: 24 ヶ月 (1987 年 2 月 2 日~1989 年 2 月 21 日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、500、5,000 及び 50,000ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、2~4 週間間隔で調製した。

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。

一般状態に検体投与に起因すると思われる悪影響はみられなかった。検体濃度の増加にともなう衰弱、被毛の汚れ、粗毛等の発現頻度が減少した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
生存率 (%)	42	52	58	66	56	70	74	76

薬量の増加にともなう、生存率が増加する傾向が認められた。体重の減少により、加齢にともなう病理所見の発現頻度が減少したためと思われる。

体重変化: 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

5,000ppm 群では、対照群と比較して雌雄とも体重が低く、統計学的有意差が散見された。50,000ppm 群では、雌雄とも試験期間を通じて体重が低く、ほとんどの場合統計学的有意差が認められた。これらの体重増加の抑制は、飼料の希釈効果 (検体を 0.5~5% 含むこと) によるものと思われる。

摂餌量: 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、摂餌量を測定した。

5,000ppm 群では、雌の摂餌量が対照群に比較して多く、統計学的有意差が散見された。50,000ppm 群では、雌雄とも試験期間を通じて摂餌量が多く、統計学的有意差がかなり高頻度でみられた。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

検体摂取量：摂餌量および投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りである。

投与群 (ppm)	500	5000	50000
雄	21.6	217.5	2289.8
雌	25.9	276.4	2900.9

血液学的検査：投与開始後 12、18 及び 24 ヶ月時に、全生存動物を対象として、尾静脈から血液を採取した。なお、切迫屠殺した動物については心臓穿刺により血液を採取した。採取した血液を用いて血液塗抹標本を作製し、白血球百分比及び赤血球形態を検査した。また、血液塗抹標本を用いて、貧血及び白血病を検査した。

検査したいずれの項目にも、検体投与による影響はみられなかった。

眼科学的検査：試験開始前に全群の各群雌雄各 20 匹を対象として検査を行い、試験終了時には 50,000ppm 群及び対照群の各群雌雄各 20 匹を対象として検査した。

検体投与によると思われる変化はみられなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、脳、心、肝、腎、脾、副腎、精巣、及び卵巣の重量を測定した。統計処理にあたっては絶対重量の分析に加え、最終体重を共変量とする共分散分析も行った。

対照群と比較して、統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

検査時期	性別	雄			雌			
		投与群 (ppm)	500	5,000	50,000	500	5,000	50,000
24 ヵ月	体重						90↓	
	脾	重量	87↓	72↓	69↓			
		補正後	86↓	71↓	68↓			
	腎	重量		89↓	93↓			
		補正後		89↓	93↓			
	肝	重量		90↓	91↓			92↓
		補正後			91↓			
	卵巣	重量						*90↓
		補正後						
	副腎	重量					105↑	113↑
		補正後				*110↑	*107↑	*115↑

統計学的方法：Williams の検定（ただし、*印は Dunnett の検定）↓↑：P<0.05、↓ ↓↑：P<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

全投与群の雄で脾の絶対重量及び補正後の重量に統計学的に有意な減少がみられたが、統計学的外れ値を含めて統計処理すると、500ppm 群では有意差がみられなかった。全投与群の雌で副腎の補正後の重量が増加した。5000ppm 群では、雄の腎及び肝の絶対重量及び腎の補正後の重量の減少がみられ、雌では副腎重量の増

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

加がみられた。50,000ppm 群では、雄の腎及び肝の絶対重量及び補正後の重量の減少及び雌の肝及び卵巣重量の減少及び副腎重量の増加がみられた。

これらの変化は体重増加の抑制及び加齢による変化を反映しているものと考えられた。

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

対照群に比較して、投与群では肝の腫大、肝表面粗雑、脾の腫大、肺の暗調化等の発現頻度が低かった。また、50,000ppm 群の雌では、乳腺の腫大、乳腺、皮下及び下垂体の腫瘤の発現頻度が低かった。

病理組織学的検査：対照群及び 50,000ppm 群の全動物及び全群の途中死亡動物を対象として、副腎、大動脈、骨（膝関節、大腿、胸骨、腰椎）、脳、子宮頸管、精巣上体、眼、頭部（上部鼻腔）、心、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）、腎、涙腺（ハーダー腺）、喉頭、肝、肺、リンパ節（腸間膜及び顎下）、乳腺、筋肉（大腿）、神経（近位及び遠位坐骨神経）、食道、卵巣、脾、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎）、精囊、皮膚、脊髄（頭部、胸部及び腰部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺／上皮正体、舌、気管、膀胱、子宮及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

また、500 及び 5,000ppm 群については肺、腎、肝及び肉眼的病変部について検査した。

認められた主要な非腫瘍性病変の発現頻度を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
投与群 (ppm)	0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
好塩基性変異細胞巢	25/50	26/50	33/50	42/50**	30/50	28/50	27/50	29/50
肝 海綿状変性	21/50	13/50	7/50**	2/50**	0/50	0/50	1/50	0/50
限局性壊死	2/50	0/50	4/50	1/50	7/50	0/50*	1/50	1/50
腸間膜リンパ節 偽嚢胞性変性	9/50	2/26	2/23	1/50	1/50	0/15	0/14	1/49
下垂体 嚢胞/嚢胞性変性	10/50	2/40	3/38	3/50	15/49	15/45	10/41	12/48

表中の数値で、分母は検査標本数、分子は変化がみられた標本数を示す。

統計学的方法：Fischer の直接確率法、*：P<0.05、**：P<0.01

50,000ppm 群の雄では、肝で好塩基性変異細胞巢の発現頻度が高かった。これは、対照群では肝を浸潤する単核球性白血病の発現頻度が高いため、好塩基性変異細胞巢の診断が困難となり、50,000ppm 群雄におけるこの病変の発現頻度が見かけ上増加したと思われる。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

5,000ppm 以上の投与群の雄では、対照群に比較して肝海綿状変性、腸間膜リンパ節の偽嚢胞性変性及び下垂体の嚢胞及び嚢胞性変性の発現頻度が低かった。雌では、薬量の増加にともなって肝の限局性壊死が減少した。

〈腫瘍性病変〉

本試験で認められた全ての腫瘍について別表に示す。腫瘍の種類およびその発生数、良性及び悪性腫瘍の数及び腫瘍を有する動物数ともに投与に関連のある増加は雌雄とも認められなかった。むしろ、投与群では雌雄とも白血病の発現頻度が低下した。また、50,000ppm 群の雌では乳腺の線維腺腫の発現頻度が低下し、雄では悪性腫瘍の発現頻度が低下した。

以上の結果から、本剤の 24 ヶ月飼料混入投与による発がん性試験で最高投与量の 50,000ppm でも腫瘍総数及び特定の腫瘍の数の増加がみられなかったので、本剤はラットに対して催腫瘍性はないと判断される。

ラット/発がん性 (全動物)

腫瘍性病変の発生経過 - (雄) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群						500ppm						5000ppm						50000ppm						
		週日	1-52	53-78	79-91	92-106	最終屠殺	計	1-52	53-78	79-91	92-106	最終屠殺	計	1-52	53-78	79-91	92-106	最終屠殺	計	1-52	53-78	79-91	92-106	最終屠殺	計
造血系	白血病 (M)		1	3	10	8	22			1	2	2	5			2			2		1		1	1	3 ^{\$\$\$}	
	組織球性肉腫 (M)						0						0						0		1		1	1	3	
皮膚	扁平上皮乳頭腫						0				1		1						0						0	
	扁平上皮癌 (M)						0						0						0					1	1	
	皮膚腺腫						0						1	1					0						0	
	悪性シツパ翰腫 (M)						0							0					1	1					1	
	基底細胞癌 (M)						0							0						0						0
	基底扁平細胞癌 (M)						0							0						0						0
皮下組織	線維腫				2		2				2	2	4		1				2	3			1		1	
	線維肉腫 (M)				1		1				1		1		1	1			2					1	1	
	骨肉腫 (M)						0						0						1	1					0	
	脂肪腫						0						0						1	1				1	1	
	悪性シツパ翰腫 (M)				1		1						0							0		1				1
頭蓋	骨肉腫 (M)						0					0							0						0	
脳	乏突起膠腫 (M)				1		1					0							0						0	
眼	シツパ翰腫						0					1	1						0						0	
鼻腔	扁平上皮癌 (M)				2		2				1		1						0					1	1	
	扁平上皮乳頭腫						0						0						0					1	1	
	腺癌 (M)						0						0						0						0	
口腔	扁平上皮癌 (M)						0					0							0						0	
舌	扁平上皮乳頭腫						0					0							0						0	
胸腺	胸腺腫					1	1					0							0						0	
脾	血管肉腫 (M)						0					0							1	1					0	
	悪性中皮腫 (M)						0					0							0					1	1	
肺	腺腫				1		1					0							1	1					0	
骨	骨肉腫 (M)						0					0							0					1	1	
骨格筋	肉腫 (M)						0					0							0					1	1	
横隔膜	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						1	
ジンバル腺	角化カントマ						0					1	1						0					1	1	
	扁平上皮癌 (M)						0					0							0						0	
肝	肝細胞腺腫						0					1	1	2					1	1					0	
	肝細胞癌 (M)						0					1	1						0						0	
	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						1	
膵	島細胞腺腫				1	2	3				1	1	2						1	2	3				4	
	悪性中皮腫 (M)				1		1						0							0					0	

* 日 ①1-364日 ②365-546日 ③547-637日 ④638-742日 ⑤(738-749)日 (M): 悪性腫瘍 \$\$\$: P<0.001 (Petoの傾向検定)

ラット/発がん性 (全動物)

腫瘍性病変の発生経過 - (雄) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群						500ppm						5000ppm						50000ppm					
		週 日	1- 52	53- 78	79- 91	92- 106	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 106	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 106	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 106	最終 屠殺
臓器/組織	腫瘍名	①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤	
心	心筋腫						0						0						0						0
胃	悪性中皮腫 (M)			1			1						0						0						0
	扁平上皮乳頭腫						0						0						0						0
腎	腺腫						0					1	1						0						0
	癌 (M)						0						0						0						0
	線維肉腫 (M)						0						0						0						0
膀胱	乳頭腫						0						0			1			1						0
精巣	ライシ化細胞腫		1	4	18	21	44				17	26	43		1	2	10	27	40		2	2	7	29	40
	悪性中皮腫 (M)			1	1	1	3						0				1		1					1	1
精巣上体	悪性中皮腫 (M)			1	1	1	3				1	1					1		1					1	1
精囊	悪性中皮腫 (M)			1			1						0						0					1	1
卵巢	血管腫						-						-						-						-
	顆粒膜細胞腫						-						-						-						-
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)						-						-						-						-
子宮	内膜腺癌 (M)						-						-						-						-
	内膜間質性肉腫 (M)						-						-						-						-
	内膜間質性* リーブ						-						-						-						-
乳腺	線維腺腫						0						0				1	1	2						0
	腺癌 (M)						0						0						0					1	1
包皮腺	包皮腺癌 (M)						0				1	1							0						0
	腺腫						0						0						0						0
	皮脂腺扁平上皮癌 (M)						0						0						0				1		1
下垂体	腺腫 (前葉部/中葉部)		1	1	12	9	23		1	2	13	11	27		1	1	8	13	23		2	1	4	20	27
	頭蓋咽頭管腫						0						0						0						0
副腎	褐色細胞腫				6	3	9					1	1		1		2	3		1		1	2	4	
	腺腫				1	1	2					1	1				1	1							0
	神経節神経腫						0						0				1	1							0
甲状腺	C-細胞腺腫			2	3	4	9				3	3	6				1	1		1				4	5
	C-細胞腺癌 (M)						0						0					1	1						0
	濾胞状腺癌 (M)						0			1	1						1	1							0
	濾胞細胞腺腫						0						0						0				1		1
腸間膜	悪性中皮腫 (M)						0						0						0					1	1
	肉腫 (M)						0						0						0						0

* 日 ①1-364日 ②365-546日 ③547-637日 ④638-742日 ⑤(738-749)日 (M): 悪性腫瘍

ラット/免がん性 (全動物)

腫瘍性病変の発生経過 - (雄) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群						500ppm						5000ppm						50000ppm						
臓器/組織	腫瘍名	週	1-52	53-78	79-91	92-106	最終	計	1-52	53-78	79-91	92-106	最終	計	1-52	53-78	79-91	92-106	最終	計	1-52	53-78	79-91	92-106	最終	計
		日	①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤	
十二指腸	平滑筋腫							0						0						0						0
空腸	線維肉腫 (M)						1	1						0						0						0
	悪性シュワン鞘腫 (M)							0						0						0					1	1
結腸	線維肉腫 (M)							0						0						0					1	1
検査動物数			0	2	5	22	21	50	0	1	3	20	26	50	0	4	3	14	29	50	0	5	3	9	33	50
腫瘍数	良性		0	2	7	44	41	94	0	1	2	40	48	91	0	4	4	25	48	81	0	6	4	16	60	86
	悪性		0	1	9	16	11	37	0	0	1	7	3	11	0	1	3	3	4	11	0	3	0	5	16	24
	合計		0	3	16	60	52	131	0	1	3	47	51	102	0	5	7	28	52	92	0	9	4	21	76	110
腫瘍動物数	良性のみ		0	1	0	9	12	22	0	1	2	13	23	39	0	3	0	12	25	40	0	2	3	4	24	33
	悪性		0	1	5	13	9	28	0	0	1	7	3	11	0	1	3	2	4	10	0	3	0	5	9	17 [§]
	合計		0	2	5	22	21	50	0	1	3	20	26	50	0	4	3	14	29	50	0	5	3	9	33	50

* 日 ①1-364日 ②365-546日 ③547-637日 ④638-742日 ⑤(738-749)日 (M) : 悪性腫瘍 § : P<0.05 (Petoの傾向検定)

ラット/発がん性 (全動物)

腫瘍性病変の発生経過 - (雌) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群						500ppm						5000ppm						50000ppm						
		週 日	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計
臓器/組織	腫瘍名	①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		
造血系	白血病 (M)		1	3	3	7	14				3	3					1	1	2			2			2 ^{\$\$\$}	
	組織球性肉腫 (M)						0					0								0						0
皮膚	扁平上皮乳頭腫						0				1	1							0							0
	扁平上皮癌 (M)						0					0							0							0
	皮膚腺腫						0					0							0							0
	悪性シウソウ腫 (M)						0					0							0							0
	基底細胞癌 (M)						0					0								0					1	1
	基底扁平細胞癌 (M)						0					0								0					1	1
	線維腫						0						2	2						0						0
皮下組織	線維肉腫 (M)						0					0							0						0	
	骨肉腫 (M)						0					0							0						0	
	脂肪腫						0					0							0						0	
	悪性シウソウ腫 (M)						0					0							0						0	
頭蓋	骨肉腫 (M)						0			1	1							0							0	
脳	乏突起膠腫 (M)						0					0							0						0	
眼	シウソウ腫						0					0							0						0	
鼻腔	扁平上皮癌 (M)					1	1					0							0				1	1	1	
	扁平上皮乳頭腫						0					0							0						0	
	腺癌 (M)						0				1	1							0						0	
口腔	扁平上皮癌 (M)						0			1	1							0							0	
舌	扁平上皮乳頭腫					1	1					0							0						0	
胸腺	胸腺腫				1	1	1					0							0						0	
脾	血管肉腫 (M)						0					0							0						0	
	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						0	
肺	腺腫						0					1	1						0						0	
骨	骨肉腫 (M)						0					0							0						0	
骨格筋	肉腫 (M)						0					0							0						0	
横隔膜	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						0	
ジンバル	角化アクトマ						0					0							0						0	
腺	扁平上皮癌 (M)						0				1	1							0						0	
	肝細胞腺腫						0					0						1	1						0	
	肝細胞癌 (M)						0					0							0						0	
肝	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						0	
	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						0	
膵	島細胞腺腫					1	1					0							0				1	1	2	
	悪性中皮腫 (M)						0					0							0						0	

* 日 ①1-364日 ②365-546日 ③547-637日 ④638-749日 ⑤(738-749)日 (M) : 悪性腫瘍 \$\$\$: P<0.001 (Petoの傾向検定)

ラット/発がん性 (全動物)

腫瘍性病変の発生経過— (雌) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群						500ppm						5000ppm						50000ppm					
		週 日	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺	計	1- 52	53- 78	79- 91	92- 107	最終 屠殺
臓器/組織	腫瘍名	①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤	
心	心臓腫瘍					1	1						0						0						0
胃	悪性中皮腫 (M)						0						0						0						0
	扁平上皮乳頭腫						0						0						0						0
腎	腺腫						0						0						0						0
	癌 (M)		1				1						0						0						0
	線維肉腫 (M)						0					1	1						0						0
膀胱	乳頭腫						0						0						0						0
精巣	ライシ化細胞腫						—						—						—						—
	悪性中皮腫 (M)						—						—						—						—
精巣上体	悪性中皮腫 (M)						—						—						—						—
精囊	悪性中皮腫 (M)						—						—						—						—
卵巣	血管腫						0						0						0						0
	顆粒膜細胞腫						0						0						0						0
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)						0						0						0						0
子宮	内膜腺癌 (M)			1		1	2				2	1	3				1	2	3					1	1
	内膜間質性肉腫 (M)						0						0						0			1			1
	内膜間質性ホリブ			2		10	12		1			9	10				3	5	8			2	1	5	8
乳腺	線維腺腫			5	1	4	10			2	1	6	9			1		1	2	4					0 ^{\$\$\$}
	腺癌 (M)					1	1					1	1				1		1	1					2
包皮腺	包皮腺癌 (M)						0						0						0						0
	腺腫		1				1						0					1	1			1			1
	皮脂腺扁平上皮癌 (M)						0						0						0						0
下垂体	腺腫 (前葉部/中葉部)			8	6	11	25		1	2	4	20	27		1	1	8	18	28			1	3	16	20
	頭蓋咽頭管腫					1	1						0						0						0
副腎	褐色細胞腫					1	1						1	1					0						2
	腺腫					2	2						0						0						1
	神経節神経腫						0						0						0				1		1
甲状腺	C-細胞腺腫			1		5	6					2	2				1	5	6					6	6
	C-細胞腺癌 (M)						0				1	1	2						0					1	1
	濾胞状腺癌 (M)					1	1						0						0						0
	濾胞細胞腺腫						0						0						0						0
腸間膜	悪性中皮腫 (M)						0						0						0						0
	肉腫 (M)						0						0						0				1		1

* 日 ①1-364日 ②365-546日 ③547-637日 ④638-749日 ⑤(738-749)日 (M): 悪性腫瘍 \$\$\$: P<0.001 (Petoの傾向検定)

ラット/発がん性 (全動物)

腫瘍性病変の発生経過 - (雌) (時期別及び全試験期間)

投与量 (ppm)		対照群						500ppm						5000ppm						50000ppm						
臓器/組織	腫瘍名	週	1-52	53-78	79-91	92-107	最終屠殺	計	1-52	53-78	79-91	92-107	最終屠殺	計	1-52	53-78	79-91	92-107	最終屠殺	計	1-52	53-78	79-91	92-107	最終屠殺	計
		日	①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤		①	②	③	④	⑤	
十二指腸	平滑筋腫					1		1						0						0						0
空腸	線維肉腫 (M)							0						0						0						0
	悪性シアン鞘腫 (M)							0						0						0						0
結腸	線維肉腫 (M)							0						0						0						0
検査動物数		0	2	13	7	28	50	0	2	5	8	35	50	0	3	1	9	37	50	0	1	7	4	38	50	
腫瘍数	良性	0	1	16	9	37	63	0	2	4	5	42	53	0	2	1	13	33	49	0	0	5	5	34	44	
	悪性	0	2	4	3	11	20	0	0	2	8	4	14	0	0	0	3	3	6	0	1	3	1	11	16	
	合計	0	3	20	12	48	83	0	2	6	13	46	67	0	2	1	16	36	55	0	1	8	6	45	60	
腫瘍動物数	良性のみ	0	1	8	4	16	29	0	2	3	2	24	31	0	2	1	6	22	31	0	0	3	3	18	24	
	悪性	0	1	4	3	11	19	0	0	2	6	4	12	0	0	0	3	3	6	0	1	3	1	9	14	
	合計	0	2	2	7	27	48	0	2	5	8	28	43	0	2	1	9	25	37	0	1	6	4	27	38	

* 日 ①1-364日 ②365-546日 ③547-637日 ④638-749日 ⑤(738-749)日 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖試験

(資料 T-22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

試験動物: CrL:CD(SD) BR VAF/Plus 系ラット

P 世代: 1 群雌雄各 28 匹、投与開始時 6 週齢

F1 世代: 1 群雌雄各 24 匹、投与開始時 4 週齢

投与期間: P 世代: 6 週齢から F1b 児離乳時までの 23.5~29.5 週間

F1 世代: 離乳時 (4 週齢) から F2b 児離乳時までの 25.5~31.5 週間

(1988 年 1 月 25 日~1989 年 3 月 17 日)

投与方法: 検体を 0、50、190、710、及び 10,000ppm の濃度で飼料に混入し、随時摂食させた。検体を混入した飼料の調製は毎週行った。

方法及び試験項目: 概要を次頁の表にまとめた。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)		体重、摂餌量を毎週1回測定。飲水量を最初の2週間と最後の2週間に測定。
	1回目交配(3週)	雌雄1:1で交配。交尾は腔垢中の精子または腔栓により確認(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		雌動物の体重を毎日測定
	F1a 出産		出産状況の観察。 新生児数、死産児数、外表異常、性別、生存児体重測定。
	哺育(3週)	出産後4日目各同腹児数を、できる限り雌雄各4匹に調整	母動物の出産後0、7、14、21日目体重測定。 児動物の生死、離乳前発育を毎日観察。哺育4、8、12、21日目体重測定。なお、途中死亡及び4日目屠殺の新生児について肉眼的病理検査。
	離乳	予備継代用の各群雌雄各24匹を選抜。	継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。各同腹児より雌雄各1匹について臓器重量の測定。予備継代用の児動物を14週齢で屠殺し、肉眼的病理検査。
	生育(1~2週)		
	2回目交配(3週)	(F1a 出産に準ずる)	(F1a 出産に準ずる)
	妊娠(3週)		(F1a 出産に準ずる)
	F1b 出産		(F1a 出産に準ずる)
F1	哺育(3週)	(F1a 出産に準ずる)	(F1a 出産に準ずる)
	離乳	継代用の各群雌雄各24匹を選抜	親動物を屠殺し肉眼的病理検査、臓器重量測定、対照群及び最高投与群について病理組織学的検査。 継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。各同腹児より雌雄各1匹について臓器重量の測定。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F1	生育(12週)		(P世代に準ずる)
	1回目交配 (3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	F2a 出産		(F1世代に準ずる)
	哺育(3週)	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる)
	離乳		全児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。各同腹児雌雄各1匹について臓器重量測定
	生育(1~2週)	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる)
	2回目交配 (3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	F2b 出産		(F1世代に準ずる)
	哺育(3週)	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる)
	離乳		親動物を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量測定、対照群及び最高投与群について病理組織学的検査。全児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。各同腹児雌雄各1匹について臓器重量測定。

一般状態及び死亡率： 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配方法及び交尾の確認： 交配は雌雄1:1で同居させた。腔栓の形成または腔垢中の精子の有無により、交尾を確認した(妊娠0日)。

繁殖性に関する指標： 出産時に、各雌親動物について出産児数、生存児数及び性別を調査した。また、児動物については、生死を毎日観察し、哺育0、4、8、12、及び21日目に個体別に体重を測定した。また、外表異常を産時及び離乳時に検査した。交配、妊娠、出産及び哺育期間中の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)}^* = \frac{\text{交尾した雌動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)}^* = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{交配雌動物数対比妊娠率 (\%)}^* = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交配した雌動物数}} \times 100$$

* 原文 29 頁の Pregnancy rate に相当。

$$\text{出産率 (\%)}^* = \frac{\text{生存児を出産した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{哺育 4 日目の生存率 (\%)} = \frac{\text{調整前の生存児数}}{\text{生存産児数}} \times 100$$

$$\text{離乳時の生存率 (\%)} = \frac{\text{離乳時の生存児数}}{\text{哺育 4 日目の調整後の児数}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{総生存児動物数}} \times 100$$

[#: 申請者が計算した]

離乳前発育検査：離乳前の全群の全同腹児について、以下の検査を行った。

驚き反射；哺育 11 日目から全動物が達成するまで観察

瞳孔反射；哺育 20 日目に観察

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

離乳後の発育検査；F1b世代の児動物について、以下の検査を行った。

腔開口日；全雌動物について、産後28日目から全動物で開口がみられるまで観察
龟头包皮の開裂日；全雄動物について、産後35日目から開裂が発現するまで観察

臓器重量；各世代の試験終了時の全親動物及び離乳時の各群各腹雌雄各1匹の児動物を対象として、脳、胸腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、精巣、精囊（前立腺を含む）及び卵巣の重量を測定した。統計処理にあたっては、絶対重量の分析に加え、最終体重を共変量とする共分散分析も行った。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存親動物（F0及びF1b）、哺育4日目の屠殺児動物及び継代用に選抜されなかった児動物を対象として、外表及び内臓の異常を検査した。また、途中死亡児動物についても可能な限り、検査した。

病理組織学的検査；試験終了時の対照群及び最高薬量群の全親動物（F0及びF1b）を対象として、卵巣、下垂体、前立腺及び精囊、精巣（精巣上体を含む）、子宮及び腔について、検査した。また、F1bについては、心、肝、脾も検査に含めた。さらに、各交配時に雌の妊娠が認められなかった各世代の雄について精巣、前立腺及び精囊を検査し、妊娠しなかった雌については卵巣、子宮及び腔を検査した。

結果を別表に示した。

親動物では、190ppm以上の投与群のP世代の雄で最終体重で補正後の腎の重量の増加、F1世代の雄で体重増加の抑制及び最終体重で補正後の肝の重量の減少がみられた。710ppm以上の投与群ではF1世代の雌雄で最終体重で補正後の脳の重量の減少がみられた。10000ppm投与群の雌では、脱毛の発現頻度が高かった。交尾率、妊娠率等の繁殖能に検体投与の影響は認められなかった。

児動物では、190ppm以上の投与群F1a世代で、離乳時の体重が統計学的有意に低下し、F2a及びF2b世代で、出生時の体重が有意に増加した。

10000ppm投与群ではF1a世代の出生時の体重が増加した。

F2a及びF2b世代では離乳時に体重及び生存率が低下した。また、190ppm以上の投与群ではF1a世代の雌雄児動物で最終体重での補正後の肝の重量が増加し、

10000ppm投与群ではF2a及びF2b世代の雌での最終体重で補正後の脳の重量が低下した。

親動物、児動物とも検体投与に関連した病理所見は認められなかった。

以上のように、本剤をラットの各世代に飼料混入投与した結果、190ppm以上の投与群の親動物で体重増加の抑制及び最終体重で補正後の肝及び腎の重量に影響がみられ、児動物

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

に対しても離乳時体重の低下及び最終体重で補正後の肝の重量に影響がみられたので、親動物に対する最大無毒性量は50ppm（雄3.8mg/kg/日、雌4.3mg/kg/日）及び児動物に対する最大無毒性量は50ppm（雄:4.2mg/kg/日、雌:4.8mg/kg/日）であると判断された。繁殖性には影響はなかった。

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

結果：

世代		親：P					児：F1					
投与量 (ppm)		対照	50	190	710	10000	対照	50	190	710	10000	
供試動物数	雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24	
	雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24	
生育期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	3.8	14.3	53.6	771.6	0	4.2	16.1	62.5	864.6	
	雌	0	4.3	16.0	61.0	907.4	0	4.8	18.6	69.2	955.7	
親動物	一般状態	雄										
	雌					脱毛					脱毛	
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	1	0	0	0	0	0	1	2	0	0	
交配前の体重 (g) 〔注〕	雄	465	454	459	461	452	530	524	484**	489**	496**	
	雌	276	276	266	263*	262*	282	288	269	275	271	
生育期間中の平均摂餌量 (g/匹/日)	雄	26.5	26.6	26.9	26.6	26.9	28.3	27.6	27.3	27.4	28.3	
	雌	19.4	19.4	18.9	18.8	20.1	19.9	19.6	19.7	20.1	19.6	
生育期間中の平均食餌効率	雄	5.9	6.1	6.1	6.0	6.3	5.5	5.5	5.9	5.9	6.0	
	雌	9.2	9.3	9.8	9.8	10.7	8.7	8.3	9.3	9.1	9.1	
交配成績	交尾率 (%) #	a	100	100	100	100	100	95.8	100	100	100	100
		b	100	100	96.4	96.4	100	83.3	95.7	87.0	91.7	91.7
	妊娠率 (%) #	a	100	92.9	96.4	100	96.4	91.3	91.7	83.3	95.8	83.3
		b	96.3	92.9	96.3	96.3	89.3	90.0	86.4	100	90.9	90.9
	交配雌動物数対比妊娠率 (%)	a	100	92.9	96.4	100	96.4	87.5	91.7	83.3	95.8	83.3
		b	96.3	92.9	92.9	92.9	89.3	75.0	82.6	87.0	83.3	83.3
	出産率 (%) #	a	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		b	100	100	100	96.2	96.0	100	94.7	100	100	100
	妊娠期間 (日)	a	21.9	22.0	22.3	22.1	22.1	21.8	22.0	22.0	22.2	22.0
		b	21.9	21.9	21.9	22.0	22.1	22.1	22.1	22.2	22.2	22.2
	臓器重量	雄			腎補正後 1109%	腎補正後 1104%	腎補正後 1104%			肝補正後 192%	肝補正後 192%	肝補正後 197%
		雌					副腎 11 111%				脳 1196%	副腎 11115% 脳 1196%
肉眼的病理検査	雄	一般状態の項で述べた脱毛症以外には、検体投与に起因すると思われる所見はみられなかった。										
雌												
病理組織学的検査	雄	検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。										
雌												

申請者が計算した。

統計学的方法：Williams の検定

* : P<0.05

†† : P<0.05, ††† : P<0.01

〔注〕 P 世代：投与開始時(6週齢)体重で補正後の投与8週時体重(14週齢)

F1b 世代：直接投与開始時(4週齢)体重で補正後の16週齢時体重

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

世代		親 : P					児 : F1					
投与量 (ppm)		対照	50	190	710	10000	対照	50	190	710	10000	
児動物	出産児数	a	13.8	12.6	13.0	12.3	12.4	13.4	12.6	12.2	12.7	12.1
		b	13.2	14.2	13.4	13.6	13.2	14.1	12.8	12.3	12.9	12.8
出生生存児数		a	13.6	12.6	12.9	12.2	12.4	13.2	12.5	11.9	12.3	11.8
		b	13.2	13.8	13.2	13.3	12.7	13.2	12.7	12.2	12.6	12.1
体重 (g)	出生時	a	5.7	5.9	5.9	5.9	6.1*	5.5	5.7	5.8*	5.9***	6.0***
		b	5.9	5.4	5.6	5.5	5.6	5.6	6.0	6.1*	6.0*	6.2**
	哺育4日 (調整前)	a	8.8	8.6	8.4	8.8	8.9	7.8	8.7	7.9	8.7	8.3
		b	8.9	7.9	7.9	7.9	8.6	8.3	9.1	8.3	8.2	8.6
	離乳時 (哺育21日)	a	51.1	48.1	46.4**	46.6**	46.2**	47.2	47.3	42.0*	46.5	41.6**
		b	49.9	47.0	44.1	44.8	46.5	50.1	52.3	46.2	44.4	44.8*
哺育4日目の生存率 (%) #	a	96.8	97.5	96.2	96.7	95.6	92.4	96.7	96.1	99.3	93.7	
	b	97.4	90.2	94.0	94.9	96.6	96.4	97.4	98.1	96.9	98.2	
離乳時の生存率 (%) ##	a	98.7	99.5	98.1	98.1	89.5*	97.0	98.9	95.4	97.0	73.8***	
	b	98.5	98.6	92.5	94.6	94.6*	98.6	97.9	93.7	92.4	80.5**	
性比 (%) (出生時)	a	48.9	51.1	49.1	52.6	47.8	52.6	44.9	47.1	51.4	46.9	
	b	49.0	47.8	48.3	47.9	46.9	51.6	51.7	49.5	47.9	50.3	
離乳前発育	驚き反射 平均達成日 (日)	a	34.5	34.6	35.0*	34.9	35.0**	35.5	35.3	35.8	35.4	35.6
		b	34.7	34.9	35.4	35.3	34.9	35.7	35.2	36.0	36.2	35.8
離乳後発育	平均臍頭包皮 開裂日	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		b	43.8	44.2	45.1	45.0	44.2	—	—	—	—	—
	平均臍開口日	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		b	33.5	34.5	34.6	35.0	34.4	—	—	—	—	—

: 申請者が原文個体表より、1腹を単位として、平均値を算出した。

: 申請者が原文の累積死亡率より算出した。

— : 検査せず

統計学的方法 : Williams の検定 (但し F 印は Fischer の直接確率法) 、* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

本資料に記載された情報に関わる権利および内容の責任はBASFジャパン株式会社にある。

Flufenoxuron

世代			親 : P					親 : F1b					
投与量 (ppm)			対照	50	190	710	10000	対照	50	190	710	10000	
児動物	臓器重量	a 雄	脳 補正後				96 ↓						
			心 補正後				111 ↑				108 ↑	110 ↑	
			肝 補正後			107 ↑	109 ↑	110 ↑				106 ↑	113 ↑
			腎 補正後									95 ↓	94 ↓
	臓器重量	a 雌	脳 補正後				96 ↓						96 ↓
			心 補正後				112 ↑						
			肝 補正後			109 ↑	110 ↑	112 ↑					110 ↑
			腎 補正後										84 ↓
	臓器重量	b 雄	心 補正後										109 ↑
			肝 補正後					106 ↑					111 ↑
	臓器重量	b 雌	脳 補正後				96 ↓	96 ↓					96 ↓
			心 補正後										
			肝 補正後										106 ↑
			腎 補正後										
	肉眼的病理検査		a	検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。									
	肉眼的病理検査		b	検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。									

↑ : P<0.05、↓ : P<0.01

統計学的方法 : Williams の検定。