

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-12)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 :

試験動物 : ウィスター系ラット、1群雌雄各 10 匹、  
平均体重\* : 雄 約 130g、雌 約 120g (週齢は報告書に記載が無く不明)

試験期間 : 90 日間

投与方法 : 検体を 0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm 含有した飼料を 90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠に係る申請者注 ;

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。

すべての投与群において中毒症状は観察されず、死亡例もなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を週 1 回測定した。

各群雌雄ともに正常な増加を示した。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を 2~3 日毎に測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は雌雄とも各群間で差がなかった。

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は、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm 群の雄で各々 2.97、5.81、12.08、57.66 及び 577.39、また雌で各々 3.11、6.42、12.16、62.52 及び 656.11 mg/kg であった。

---

\* 報告書に雌雄別の体重記載は無いが、試験期間中の雌雄の体重推移が図示されており、申請者が図から概数を読み取り記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査；投与後 87 日に全生存動物を対象として、尾から採血して赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値を測定した。以下に对照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球数			↑122		↑120		↑114		↑116	
白血球数			↑114			↓88		↑112		
ヘモグロビン量					↑110	↓93				↓92
ヘマトクリット値	↑104							↑106		↓94

三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施

↑↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として对照群を 100 とした場合の値を表す。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値に多少の変動が認められたが、検体投与の影響と思われる変化は認められなかった。

[申請者注] 上記パラメータの変動の程度は投与量との関連性に乏しい変化であり、検体投与の影響ではないと判断される。

血液生化学検査；投与終了時に全生存動物を対象として、心臓臓穿刺により採血しその血清を用いて、総蛋白、アルブミン、カルシウム、無機リン、コレステロール、糖、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) を測定した。

次頁に对照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
総蛋白				↑112		↑108				↑104
アルブミン				↑106	↑109	↑108	↑116	↑107	↑118	↑112
カルシウム			↑104							
無機リン				↑144		↑115		↑110		
コレステロール		↓84	↓85	↑138	↓67	↑130	↓75		↓65	
糖		↑111		↓67	↑141		↓63		↓77	↑111
尿素窒素		↓82	↓80	↑111	↓83			↓86		↓87
ALP		↓92	↓81	↑125	↓89			↓88	↓93	↓83
GOT		↓80		↑178		↑153		↑148	↑124	
GPT			↑247	↑129	↑259	↑128	↑316	↑125	↑438	↑118
LDH	↑111	↓82		↑150	↓77	↑126	↑116		↑109	↓94

三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施

↓↑ : P<0.05, ↓↓↑ : P<0.01, ↓↓↓↑ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

雄の 200 ppm 以上及び雌の 100 ppm 以上の投与群において、アルブミンの増加、雄の 100 ppm 以上の投与群においてコレステロールの減少、雌雄の 100 ppm 以上の投与群において GPT の増加が認められた。

[申請者注] 上記の結果表で示された統計学的に有意な変化について、雌雄の投与群にみられたアルブミンの増加及び雄の投与群のコレステロールの減少は変化の程度と投与量との関連性に乏しい変化であった。雌雄の投与群で GPT の増加がみられたが、雌の変動には変化の程度と投与量との関連がなく、また、GPT 増加に関連するような肝障害を示唆する病理組織学的変化は雌雄とも認められなかった。これらのことから、雌雄の GPT の増加は毒性学的意義に乏しい変化であると考え。その他の項目の変動についても、変化の程度と投与量との関連性に乏しく、検体投与による変化とは考えられない。

臓器重量； 投与期間終了時、全生存動物を対象にして肝臓、腎臓、脳、脾臓、心臓、副腎、精巣、卵巣、胸腺、肺、下垂体及び甲状腺の各重量を測定

した。また、対体重比も算出した。次頁に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重									↑103	
肝臓 重量								↑109		
腎臓 (右) 重量								↑114		↑119
腎臓 (右) 対体重比								↑109		↑116
腎臓 (左) 重量								↑111		↑113
腎臓 (左) 対体重比										↑112
脳 重量			↓97			↑103	↓94		↓94	
脳 対体重比							↓95		↓92	
脾臓* 対体重比		↑150								
心臓 重量				↑112				↑115		↑113
心臓 対体重比				↑111				↑114		↑111
副腎 (右) 重量								↑125		
副腎 (右) 対体重比								↑123		
卵巣 (右) 重量	-		-		-		-		-	↑145
卵巣 (右) 対体重比	-		-		-		-		-	↑131
胸腺 重量					↓71					
肺 重量		↑113		↑114		↑118	↓86	↑126	↓84	↑128
肺 対体重比		↑114		↑116		↑116		↑123	↓82	↑126
下垂体 重量										↑133
下垂体 対体重比							↓67			
甲状腺 (左) 重量						↓56				
甲状腺 (左) 対体重比						↓60			↓75	

三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施

\* : 雌の脾臓重量及び対体重比については、Mann-Whitney の U 検定を実施

↓↑ : P<0.05, ↓↑↑ : P<0.01, ↓↑↑↑ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

心臓及び腎臓重量が雌の 1,000 ppm 以上の投与群で増加、脳重量が雄の 1,000 ppm 以上の投与群で減少、下垂体及び卵巣重量が雌の 10,000 ppm 群で増加、肺重量が雌の 50 ppm 以上の投与群で増加した。心臓及び腎臓の対体重比が雌の 1,000 ppm 以上の投与群で増加、脳の対体重比が雄の 1,000 ppm 以上の投与群で減少、卵巣の対体重比が雌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

の 10,000 ppm 群で増加、肺の対体重比が雌の 50 ppm 以上の投与群で増加した。(申請者注：50～200 ppm 群雌の肺で重量及び対体重比の増加、50 ppm 群雌の脾臓で対体重比の増加、1000ppm 群以上の雄の脳で重量及び対体重比の低下を示したが、用量相関は明らかではなく、関連する病理組織学的変化が認められないことから検体の影響ではないと判断される。)

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。各群、雌雄の全例とも頭、胸、腹部及び内分泌諸器官について、特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め骨髄、脾臓、リンパ節、胃、小腸、大腸、腸のパイエル板及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、各群各性 4～8 例について検鏡した。

次に特徴的な病理組織学的変化を示す。

雄の 10,000 ppm 群にリンパ節のリンパ濾胞の萎縮、大腸のリーベルキューン腺の萎縮、胃の上部上皮細胞の剥離及び肝細胞の混濁腫脹が認められた。雌では 1,000 ppm 以上の投与群で小腸のリーベルキューン腺の萎縮、10,000 ppm 群で小腸の粘膜固有層の水腫と大腸のリーベルキューン腺の萎縮が認められた。これらの変化は検体投与に起因する影響と判断された。

[申請者注] その他に雄の 10,000 ppm 群の大腸パネート細胞の異常分裂は、検体投与の影響と考えられた。

雄の 50 ppm 群で肝細胞の混濁腫脹が認められたが、より高い用量の 100～1,000 ppm 群では同程度の変化が観察されず、用量段階と変化の程度との相関性に乏しく、検体投与の影響ではないと判断する。

雌では 100 ppm 群で卵巣の小卵胞の変性、骨髄の 100～200 ppm 群で骨髄細胞の淡染化、1,000 ppm 群で腎臓の糸球体の疎鬆化および尿管のネフローシスが認められたが、いずれも用量段階と変化の程度との相関性に乏しく、検体投与の影響ではないと判断する。

従って、フルオルイミド原体のラットを用いた 3 ヶ月間飼料混入投与による亜急性毒

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性試験における影響として、雌の 1,000 ppm 以上の群の腎臓重量の増加及び小腸のリーベルキューン腺の萎縮、雄の 10,000 ppm 群のリンパ節濾胞の萎縮、大腸のリーベルキューン腺の萎縮、胃の上部上皮細胞の剥離が認められたことより、最大無作用量は 100 ppm (雄 5.81 mg/kg/日、雌 6.42 mg/kg/日) であると判断された。

[申請者注] 以上のことから、申請者は本試験の無毒性量を雄 1000ppm (57.66 mg/kg/日)、雌 100 ppm (6.42 mg/kg/日) と判断する。

検査臓器名	性 別	雄						
		投与群 (ppm)	0 (対照)	50	100	200	1,000	10,000
	病変の程度	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -
リンパ節	リンパ濾胞の萎縮	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 3	0 0 0 5	0 1 2 2	0 1 4 0	**
	リーベルキューン腺の萎縮	0 0 0 2	0 0 0 4	0 0 2 2	0 0 2 3	0 0 2 0	0 0 2 0	
小腸	粘膜固有層の水腫	0 1 0 1	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 2 3	0 2 0 0	0 1 1 0	
	パネート細胞の異常細胞分裂	0 0 2 3	0 0 1 3	0 0 1 0	0 0 2 0	0 1 0 0	0 2 0 0	*
大腸	リーベルキューン腺の萎縮	0 0 0 5	0 0 0 4	0 0 0 1	0 0 0 2	0 0 1 0	0 0 2 0	*
	上部上皮細胞の剥離	0 0 0 5	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 2 3	0 3 0 0	*
卵巣	小卵胞の変性	-	-	-	-	-	-	
骨髄	骨髄細胞の淡染化	0 2 1 0	0 1 1 0	0 2 1 0	0 2 2 1	0 2 2 1	0 3 0 2	
腎臓	糸球体の疎鬆化	0 3 0 0	0 2 0 0	0 4 0 0	0 1 3 0	0 1 1 0	0 1 2 0	
	尿細管のネフローシス	0 3 0 0	0 1 1 0	0 4 0 0	0 3 1 0	0 2 0 0	0 3 0 0	
肝臓	肝臓細胞の混濁腫脹	0 2 2 1	2 1 0 0	0 2 1 0	0 2 3 0	0 1 2 0	2 3 0 0	*

三菱化成安全科学研究所が Mann-Whitney の U 検定を実施 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01

++ : Marked change、+ : Slight change、± : Doubtful change、- : Negative

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査臓器名	性 別	雌					
	投与群 (ppm)	0 (対照)	50	100	200	1,000	10,000
	病変の程度	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -	++ + ± -
リンパ節	リンパ濾胞の萎縮	0 0 0 5	0 0 0 7	0 0 1 5	0 0 2 4	0 1 2 4	0 2 2 0
小腸	リーベルキューン腺の萎縮	0 0 0 4	0 0 0 4	0 1 0 3	0 1 0 3	0 2 2 0	0 2 1 0
	粘膜固有層の水腫	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 1 1 2	0 1 1 2	0 2 1 0
大腸	パネート細胞の異常細胞分裂	0 5 0 0	0 3 0 0	0 4 0 2	0 3 0 1	0 4 0 1	0 2 1 0
	リーベルキューン腺の萎縮	0 0 0 5	0 0 0 3	0 0 2 4	0 0 2 2	0 1 2 2	0 1 2 0
胃	上部上皮細胞の剥離	0 1 0 0	0 1 0 0	0 1 1 2	0 2 3 0	0 2 3 2	0 1 2 0
卵巣	小卵胞の変性	0 0 1 3	0 1 1 1	0 3 0 0	0 1 0 2	0 2 1 1	0 0 0 2
骨髄	骨髄細胞の淡染化	0 0 2 4	0 1 0 3	0 2 1 0	0 4 1 0	0 1 2 1	0 1 0 0
腎臓	糸球体の疎鬆化	0 1 4 1	0 1 0 2	0 3 2 1	0 4 2 0	0 4 0 0	0 1 1 2
	尿細管のネフローシス	0 1 3 2	0 0 1 2	0 3 2 1	0 2 4 0	0 4 0 0	0 1 2 1
肝臓	肝臓細胞の混濁腫脹	0 1 1 1	1 1 0 1	0 6 0 0	0 5 1 0	2 2 1 2	0 0 0 3

三菱化成安全科学研究所が Mann-Whitney の U 検定を実施 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01

++ : Marked change、+ : Slight change、± : Doubtful change、- : Negative

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-13)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 :

試験動物 : ddy-s 系マウス 1 群雌雄各 10 匹 平均体重\* : 雄 25g 雌 22g (週齢は報告書に記載が無く不明)

試験期間 : 90 日間

投与方法 : 検体を 0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm 含有した飼料を 90 日間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠に係る申請者注 ;

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。

死亡率は 0、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm 群で各々雄で 0、10、0、30、0、30%、雌で 10、10、20、0、10、40%であったが、外見上特記すべき中毒症状は観察されなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を週 1 回測定した。90 日間の投与期間を通じた総体重増加量を次表に示した。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体重増加量 (0~90 日)	101	105	98	101	103	102	↓91	100	90	97

三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施、↓↑ : P<0.05  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

雄の 1,000 ppm 以上の投与群で増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を 2~3 日毎に測定し、食餌効率も算出した。

90 日間の投与期間を通じた総摂餌量を次頁に表示した。

\* 報告書の体重グラフから申請者が概数を読み取り記載した。週齢は報告書に記載が無く不明。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
摂餌量 (0~90日)	95	102	94	97	96	96	90	97	91	91

(三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施したが有意差なし)  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

摂餌量について雄の 1,000 ppm 以上の投与群、雌の 10,000 ppm 群で若干の低下が認められ検体投与に関連すると考えられた。

検体摂取量； 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は、50、100、200、1,000 及び 10,000 ppm 群の雄で各々 6.12、12.58、22.24、122.59 及び 1208.48、雌で各々 7.07、14.21、27.41、140.84 及び 1157.94 mg/kg であった。

血液学的検査；投与後 82 日時に全生存動物を対象として、尾から採血して赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値を測定した。次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球数						↑ 108				
白血球数					↑ 132					↓ 63
ヘマトクリット値								↓ 94		↓ 94

三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施  
↓↑ : P<0.05, ↓↓↑↑ : P<0.01, ↓↓↓↑↑↑ : P<0.001  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

雌の 10,000 ppm 群において白血球数の減少、雌の 1,000 ppm 以上の投与群においてヘマトクリット値の減少が認められた。

[申請者注] ヘマトクリット値の低下は関連する他の赤血球項目に変化がなく、また白血球数の低下は関連する病理組織学的変化がないことから、これらの変動は毒性学的意義はないと考える。

血液生化学検査；投与終了時に全生存動物を対象として、心臓穿刺により採血しその血清を用いて、総蛋白、アルブミン、カルシウム、無機リン、コレス

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

テロール、糖、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) を測定した。

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。

臓器重量； 投与期間終了時、全生存動物を対象として肝臓、腎臓、脳、脾臓、心臓、肺、副腎、精巣、卵巣、胸腺、下垂体の各重量を測定した。また、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次頁の表に示す。胸腺、精巣、心臓及び脳重量が雄の 1,000 ppm 以上の投与群で減少、副腎重量及び対体重比が雌の 200 ppm 以上の投与群で増加、下垂体重量及び対体重比が雄の 200 ppm 以上の投与群で減少、雌の 200 ppm 以上の投与群で増加した。腎臓及び肺の対体重比が雌の 10,000 ppm 投与群で増加した。

[申請者注]

上記で統計学的に有意差が認められた項目は、用量段階と変化の程度との相関性が乏しいか、または病理組織学的検査において関連が認められない変化であり、これらの臓器重量の変動は毒性学的意義に乏しいと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (ppm)	50		100		200		1,000		10,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重							↓91			
肝臓	重量	↑112				↑108				
	対体重比	↑111								
腎臓 (右)	重量	↑125	↑125		↑130					
	対体重比	↑127	↑131		↑125					
腎臓 (左)	重量						↓83			
	対体重比									↑113
脳	重量						↓91	↑111	↓91	
脾臓	重量						↓64			
心臓	重量						↓86		↓79	
肺	対体重比									↑114
副腎 (右)	重量		↓65	↑184		↑238	↓54	↑159	↓62	↑234
	対体重比		↓70	↑191		↑236	↓60	↑164		↑245
副腎 (左)	重量					↑272		↑207		↑255
	対体重比					↑270		↑210		↑270
精巣 (右)	重量	—		—		—	↓85	—	↓85	—
精巣 (左)	重量		—		—		↓80	—	↓78	—
卵巣 (左)	重量	—		—		↑133	—		—	
胸腺	重量						↓50		↓63	
	対体重比						↓62			
下垂体	重量		↓67		↓69	↑184	↓56	↑200	↓39	↑205
	対体重比				↓60	↑171	↓60	↑200	↓40	↑214

三菱化成安全科学研究所が Student 又は Welch の t 検定を実施

↓↑ : P<0.05, ↓↓↑↑ : P<0.01, ↓↓↓↑↑↑ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。

各群、雌雄の全例とも頭、胸、腹部及び内分泌諸臓器について特記すべき異常は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め骨髄、リンパ節、胃、脾臓、甲状腺、大腸、小腸、腸のパイ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

エル板及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、各群各性 4~8 例について検鏡した。

次頁に特徴的な病理組織学的変化を示す。

雌の 1,000 ppm 以上の投与群において小腸のリーベルキューン腺の萎縮の発生増加が認められた。10,000 ppm 群において雌雄で大腸のリーベルキューン腺の萎縮の発生増加が、更に雄で骨髄の造血機能減退、腎臓の糸球体の疎鬆化、尿細管のネフローシス、及び肝臓の多核細胞出現の発生増加が認められた。その他、膵臓、副腎、甲状腺、下垂体、心臓・肺等について、検体投与あるいは濃度との相関性を示す病変は認められなかった。

[申請者注] 雄の 1,000 ppm 群の腎臓の尿円柱を伴った尿細管の拡張と狭小化、10,000 ppm 群の膵臓に間質の水腫又は線維化および核濃縮の出現、10,000 ppm 群の肺にカタル性気管支炎、50、100 および 10,000 ppm 群の副腎に腺細胞の変性、50 および 100 ppm 群の心臓に心筋症、50 ppm 群の脳に神経細胞の変性が各々認められたが、用量段階と変化の程度との相関性に乏しく、検体投与の影響ではないと判断する。

雌では 10,000 ppm 群の骨髄の造血機能減退、1000 ppm 群の小腸の粘膜固有層の水腫、胃の 50 ppm 群で幽門腺の腺上皮細胞の異常分裂が認められたが、いずれも用量段階と変化の程度との相関性に乏しく、検体投与の影響ではないと判断する。

以上、フルオリミド原体のマウスに対する 3 ヶ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、雄の 1,000 ppm 以上の投与群で体重の増加抑制、また雄の 1,000 ppm 以上および雌の 10,000 ppm の投与群で摂餌量の低下が認められた。

雄の 10,000 ppm 群で大腸のリーベルキューン腺の萎縮、骨髄の造血機能減退、腎臓の糸球体の疎鬆化と尿細管のネフローシス、肝臓の多核細胞の発生増加が、雌の 1,000 ppm 以上の投与群で小腸のリーベルキューン腺の萎縮、雌の 10,000 ppm で大腸のリーベルキューン腺の萎縮がそれぞれ認められた。したがって、最大無作用量は 200 ppm (雄 22.24 mg/kg/日、雌 27.41 mg/kg/日) であると判断された。

[申請者注] 無毒性量も雌雄ともに 200 ppm であると考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査 臓器名	性 別	雄																							
	投与群 (ppm)	0 (対照)				50				100				200				1,000				10,000			
	病変の程度	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-
小腸	リーベルキューン腺 の萎縮	0	0	0	6	0	1	0	4	0	4	0	1	0	2	0	3	0	1	0	3	0	1	0	4
	粘膜固有層の水腫	0	2	1	3	0	1	0	4	0	1	0	4	0	3	0	2	0	2	0	2	0	2	3	0
大腸	リーベルキューン腺 の萎縮	0	0	0	5	0	0	0	3	0	1	0	4	0	0	0	3	0	0	0	4	0	1	3	0
胃 (幽門腺)	腺上皮細胞の異常分 裂	0	3	1	3	0	2	3	2	0	2	2	1	0	1	0	3	0	0	1	3	0	1	2	2
骨髄	造血機能減退	0	0	2	4	0	2	1	4	0	1	1	3	0	0	2	2	0	0	1	3	0	3	1	1
腎臓	糸球体の球嚢化	0	1	1	5	0	0	1	5	0	3	0	2	0	2	2	1	0	2	0	2	1	2	2	0
	尿細管のネフローシ ス	0	3	0	4	0	3	0	3	0	1	1	3	0	1	0	4	0	3	0	1	3	1	0	1
	尿円柱を伴った尿細 管の拡張と狭小化	0	7	0	0	1	1	2	2	1	1	0	3	1	2	1	1	0	1	1	2	2	0	3	0
肝臓	多核細胞の出現	0	1	0	6	0	2	1	1	0	0	0	5	0	1	0	4	0	0	0	4	0	3	1	1
膵臓	間質の水腫又は線維 化	0	0	0	8	0	2	0	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	3	1
	核濃縮の出現	0	1	0	7	0	0	0	7	0	0	0	5	0	0	0	5	0	1	0	3	0	2	2	0
副腎 (皮質)	腺細胞の変性	0	0	0	5	0	2	1	1	0	2	0	0	0	1	1	3	0	1	0	3	0	2	2	0
心臓	心筋症	0	0	2	5	0	2	3	0	0	2	1	0	0	1	0	2	0	1	1	2	0	1	3	1
肺	カタル性気管支炎	0	0	0	7	0	1	1	3	0	1	0	2	0	0	0	5	0	0	2	2	0	1	3	1
脳 (灰白質)	神経細胞の変性	0	0	1	5	0	0	5	0	0	0	2	2	0	0	1	3	0	0	0	3	0	4	1	0

三菱化成安全科学研究所が Mann-Whitney の U 検定を実施 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01

++ : Marked change、+ : Slight change、± : Doubtful change、- : Negative

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査 臓器名	性 別	雌																											
	投与群 (ppm)	0 (対照)				50				100				200				1,000				10,000							
	病変の程度	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-
小腸	リーベルキューン腺の萎縮	0	0	0	4	0	0	0	4	0	1	0	1	0	0	1	3	2	2	1	0	**	**	**	**	1	1	3	0
	粘膜固有層の水腫	0	0	0	4	0	3	0	1	0	1	0	1	0	3	0	1	2	1	1	1	*	*	*	*	2	1	0	2
大腸	リーベルキューン腺の萎縮	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	4	1	1	0	4					1	2	1	1
胃 (幽門腺)	腺上皮細胞の異常分裂	0	1	3	1	0	5	0	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	1	3	1					0	1	3	1
骨髄	造血機能減退	0	1	2	1	0	0	0	3	0	3	0	1	0	1	1	1	0	2	3	0				*	0	3	0	1
腎臓	糸球体の疎鬆化	0	0	2	2	0	3	0	1	0	0	1	3	0	1	3	0	0	1	5	0					0	1	4	0
	尿細管のネフローシス	0	3	1	0	0	4	0	0	0	2	1	1	0	3	1	0	1	3	1	1					1	2	1	1
	尿円柱を伴った尿細管の拡張と狭小化	0	2	1	1	0	1	2	1	1	1	2	0	0	1	3	0	3	2	1	0					1	2	1	1
肝臓	多核細胞の出現	0	0	1	3	0	1	2	2	0	0	0	4	0	1	0	3	0	2	1	3					0	2	1	2
脾臓	間質の水腫又は線維化	0	0	1	3	0	0	0	5	0	0	2	1	0	0	0	4	0	0	0	6					0	1	0	3
	核濃縮の出現	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	6					0	1	0	3
副腎 (皮質)	腺細胞の変性	0	0	1	3	0	0	0	4	0	0	2	2	0	0	0	4	0	0	0	6					0	1	0	3
心臓	心筋症	0	1	1	1	0	0	1	4	0	0	0	4	0	0	2	1	0	0	2	4					0	0	2	3
肺	カタル性気管支炎	0	0	0	4	0	0	1	4	1	0	1	2	0	0	0	4	0	0	0	6					0	0	0	5
脳 (灰白質)	神経細胞の変性	0	0	0	4	0	0	1	4	0	0	0	4	0	0	2	2	0	0	0	5					0	0	0	4

三菱化成安全科学研究所が Mann-Whitney の U 検定を実施 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01

++ : Marked change、+ : Slight change、± : Doubtful change、- : Negative

3) ラットにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-14)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 :

試験動物 : ウィスター系ラット、1 群雌雄各 20 匹、開始時 5 週齢、投与開始後 4 週時に各群雌雄各 5 匹を中間屠殺した。

試験期間 : 3 ヶ月間

投与方法 : 検体を 0、50、100、200、300、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠 :

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。

各群とも死亡例はなかったが、5,000 及び 10,000 ppm 群では軽度の下痢が観察された。その他に特記すべき異常症状はなかった。

体重変化 ; 投与開始時から投与終了時まで週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。雌雄対照群及び試験群とも正常な体重増加の推移を示し、有意差はなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量、食餌効率とも雌雄 10,000 ppm 群において対照群と比較してやや少なかった。

検体摂取量 ; 摂取量及び設定濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は 50、100、200、300、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 群の雄で 5.8、10.5、22.0、33.8、51.9、110.6、552.9 及び 1,062.8 mg/kg、また雌で 6.1、11.6、23.4、32.7、57.8、116.4、582.2 及び 1,189.9 mg/kg であった。

血液学的検査 ; 投与 4 週時に雌雄とも各群 5 匹を対象に、また投与 13 週時に 10 匹を対象に腹部大動脈より採血し、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、平均赤血球容積

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) 及び白血球百分比を測定した。

対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与 4 週後、雌雄各群ともヘマトクリット値及び白血球に異常は認められなかったが、雌雄ともヘモグロビン量及び赤血球数は 5,000 及び 10,000 ppm 群でやや減少する傾向を示した。

投与終了時、雌雄とも 5,000 及び 10,000 ppm 群ではヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。

白血球数の増加が明らかに認められ、平均赤血球容積の増大と雌の平均赤血球血色素濃度の軽度の減少がみられた。

白血球像については投与 4 週後及び終了時の雄の投与群で単球の減少傾向がうかがわれたほか、顕著な変化や形態学的に異常な細胞の出現は認められなかった。

[申請者注]上述の白血球数、平均赤血球容積あるいは血色素濃度濃度の変化の程度は、投与量の変化の程度との関連に乏しく、検体投与による影響ではないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		50 ppm				100 ppm				200 ppm				300 ppm				
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	
Ht															↑104				
Hb																			
RBC		↓98		↓96		♁97		♁96		↓96					↓96				
MCV	↓98			♁105		♁103		↑105		↑105		♁104		↑106		↑103			
MCH				♁103		↑102		♁103		↑104		↑103		↑104					
MCHC										↓99				↓98	↓98		↓95		
WBC	♁69		↓80	↓82	↓78	↓83				♁63	♁83		↓69	↓76					
リンパ球数																			
単球数					↓26		↑214		♁32					↓37	↓46	↑257	↓21		

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		500 ppm				1000 ppm				5000 ppm				10000 ppm				
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	
Ht										↓95	↓96		♁95		↓98	↓92	↓95		
Hb				♁97		↓98		↓91	♁93	↓91	↓94	↓91	♁95	↓91	↓92	↓90			
RBC		↓92				↓93		↑104	↓94	↓83	♁91	↓86	↓93	↓86	↓89	↓79			
MCV		↑111			↓98	↑109		♁95		↑115	↑103	♁111		♁114		♁119			
MCH		↑109		♁97		↑106		↓93		↑109	↑103			↑107	↑103	♁115			
MCHC		♁98		↓97		↓95				↓95		♁96	♁96	↓94		♁95			
WBC	♁68	♁131		↑121	↓73	↑164		♁69		↑124	♁138	↓77	♁129	↑162	↑126				
リンパ球数										♁114				↑113					
単球数		↓31				↓50				♁26	♁27			♁21	↓35				

↑↓ : P<0.05, ♁♁ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001 (統計法の名称は報告書に記載なく不明)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与4週時に雌雄とも各群5匹を対象に、投与13週時に雌雄各群10匹を対象として、その血清を用いて、

カルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及びグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) を測定した。

また、同一の検査時期、動物を対象に血清蛋白電気泳動検査及び血清LDHアイソザイム検査 (13週時のみ) を行った。

次頁に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

各時期、各群、雌雄ともカルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、コレステロール、総蛋白、アルブミン及び総ビリルビンは、有意差が散見されたが、概ね正常値の範囲内にあり検体投与の影響は認められなかった。しかし、ALP、LDH 及び SGOT は正常値の範囲内であったが、投与量の増加に伴って活性低下の傾向がみられた。

LDH アイソザイム検査では、雌雄各群とも正常値の範囲内で、器官障害に由来する特徴的パターンはみられなかった。

血清蛋白電気泳動像は雌雄とも 5,000 及び 10,000 ppm 群においてアルブミン分面の増加、 $\alpha$ -グロブリン分面の減少、A/G 比の上昇傾向が認められた。

[申請者注] 血液生化学検査で見られた各パラメータの変化の程度は、投与量の変化の程度との関連に乏しく検体投与による影響ではないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		50 ppm				100 ppm				200 ppm				300 ppm				
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	
カルシウム																			
無機リン酸塩																			
糖																			
尿素窒素																			
尿酸																			
総コレステロール																			
総蛋白																			
アルブミン																			
総ビリルビン																			
ALP																			
SGOT																			

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		500 ppm				1000 ppm				5000 ppm				10000 ppm				
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	
カルシウム																			
無機リン酸塩																			
糖																			
尿素窒素																			
尿酸																			
総コレステロール																			
総蛋白																			
アルブミン																			
総ビリルビン																			
ALP																			
SGOT																			

↑ ↓ : P<0.05, ◐ ◑ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001 (統計法の名称は報告書に記載なく不明)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

尿検査 ; 投与 4 週及び投与終了時に雌雄とも各群 5 匹を対象に 24 時間尿を採尿し、比重、pH、蛋白質、糖、ケトン体及び潜血を検査した。  
いずれの試験群においても雌雄とも検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、解剖ののち、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対体重比も算出した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

5000 ppm 以上の群の雌雄の脾臓、1000 ppm 以上の群において雌雄の副腎の重量増加がみられ、検体投与による変化と考えられた。その他の変化は投与量の変化の程度との相関に乏しいもので、偶発的と判断した。

性別	雄								雌							
検査時期	13週								13週							
投与群 (ppm)	50	100	200	300	500	1000	5000	10000	50	100	200	300	500	1000	5000	10000
最終体重																
脳 重量									↑105							
脳 対体重比						↑104										
心臓 対体重比	↑111															↑115
肺 重量		↑118	◇118	◇123	▲134	↑111	↑117	▲128			↑112			↑113	↑115	
肺 対体重比		↑117	◇122	▲122	▲136	◇114	◇119	▲133			↑113			◇113	↑116	
肝臓 重量						◇92	↓92									
肝臓 対体重比						↓99						◇96				
脾臓 重量			↓89				◇118	◇116		↑107					▲122	
脾臓 対体重比							◇124	◇124		↑105					▲124	◇119
副腎 重量		↑113	↑113			▲121	▲117	▲138						↑113		◇123
副腎 対体重比			◇113			▲113	▲113	▲125						↑113		◇127
精巣 重量			◇92			↓93	↓93									
精巣 対体重比																
卵巣 重量									↓82		◇75				↓80	
卵巣 対体重比									↓81		◇74				↓77	

↑↓ : P<0.05、 ◇◇ : P<0.01、 ▲▲ : P<0.001 (統計法の名称は報告書に記載なく不明)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時の各群雌雄各 10 匹を対象として検査を行った。各群、雌雄とも投与に関連した特記すべき肉眼的異常は観察されなかった。病理組織学的検査；投与終了時の対照群、100、500、1000、5000 及び 10000 ppm 群の雌雄各 10 匹（10000 ppm のみ 5 匹）を対象として、重量測定臓器を含め、唾液腺、胸腺、甲状腺、胃、小腸、大腸、脾臓、膀胱、リンパ節及び骨髄について、病理標本を作製し、検鏡した。さらに、50 ppm 群の雌雄各 10 匹の腎臓について、同様に病理標本を作製し、検査した。

腎臓の尿細管上皮の核濃縮及び結晶性沈着、脾臓の赤脾髄充血は、その頻度及び程度に検体投与量との相関があるものと推察された。

その他各群、雌雄とも、主要臓器の病変及び発生頻度は背景変動の範囲であり、検体投与による特異的な病変は認められなかった。

次頁に各群における病変及び発生頻度を示した。

以上、フルオルイミド原体のラットにおける 3 ケ月間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、5,000 ppm 以上の群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下及び白血球増加と、500 ppm 以上の群の雌雄で腎臓尿細管上皮の核濃縮と結晶沈着、5,000 ppm 以上の群の雄で赤脾髄の充血が認められた。また 1,000 ppm 以上の群で副腎重量の増加、5,000 ppm 以上の群で脾臓重量の増加が認められた。したがって、最大無作用量は 200 ppm（雄 22.0 mg/kg/日、雌 23.4 mg/kg/日）であると判断された。

[申請者注]

無毒性量は、病理組織学的検査において検体投与の影響を認めなかった 100 ppm であると判断した。

（病理組織学的検査は 50, 100, 500, 1000, 5000 および 10000 ppm 投与群について実施され、中間用量の 200 および 300 ppm 投与群では実施されていない。）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13 週間後における病理組織検査結果：雄

検査臓器名	性別 投与群 (ppm) 検査動物数 病変 病変の程度	雄																																						
		0			50			100			500			1000			5000			10000																				
		+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-															
心臓	心筋炎	0	0	10	/																		0	0	10	0	0	10	0	1	9	0	0	10	0	0	5			
肺	血管周囲リンパ球浸潤	0	4	6																			1	1	8	3	1	6	2	3	5	2	0	8	2	0	3			
肝臓	肝臓実質細胞浸潤	0	0	10																			0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	2	3
	グリソン鞘内細胞浸潤	0	0	10																			0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
脾臓	小葉壊死	0	0	10																			0	1	9	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
腎臓	尿細管上皮核濃縮	0	0	10	0	0	10	0	1	9	2	5	3	1	2	7	2	5	3	0	5	0	**																	
	尿細管上皮結晶沈着	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	4	6	0	4	6	0	3	7	0	5	0																		
脾臓	赤脾髄充血	0	0	10	/																		0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	9	1	0	5	0			
	リンパ濾胞壊死	1	0	9																			0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
胸腺	髄質部出血	0	0	10																			0	0	10	0	4	6	0	2	8	0	2	8	0	2	8	0	4	1

\*\* : p<0.01 腎臓の尿細管上皮の核濃縮についてのみ、申請者が Mann-Whitney の U 検定 (両側) を行った。

+ : 中等度、± : 軽度、- : 異常なし

13 週間後における病理組織検査結果：雌

検査臓器名	性別 投与群 (ppm) 検査動物数 病変 病変の程度	雌																							
		0			50			100			500			1000			5000			10000					
		+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-			
心臓	心筋炎	0	0	10				0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
肺	血管周囲リンパ球浸潤	0	3	7				0	7	3	2	2	6	0	5	5	1	3	6	2	1	2			
肝臓	肝臓実質細胞浸潤	0	0	10				0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
	グリソン鞘内細胞浸潤	0	0	10				0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	2	3
脾臓	小葉壊死	0	0	10				0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
腎臓	尿細管上皮核濃縮	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	1	9	0	5	5	3	4	3	1	1	3			**
	尿細管上皮結晶沈着	0	0	10	0	0	10	0	2	8	0	4	6	2	3	5	8	0	2	3	1	1			
脾臓	赤脾髄充血	0	0	10				0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5
	リンパ濾胞壊死	0	0	10				0	1	9	2	1	7	4	3	3	8	2	0	5	0	0			
胸腺	髄質部出血	0	0	10				0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 腎臓の尿細管上皮の核濃縮についてのみ、申請者が Mann-Whitney の U 検定 (両側) を行った。

+ : 中等度、± : 軽度、- : 異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) マウスにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-15)

試験機関：

報告書作成年：1972年

検体の純度：

試験動物： ddy-s 系マウス、1 群雌雄各 40 匹、開始時 5 週齢、投与後 4 週時に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

試験期間： 3 ヶ月間

投与方法： 検体を 0、50、100、200、300、500、1000、5000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月間に 1 回調製した。

投与量設定根拠；

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。

各群とも死亡例はなかった。また特記すべき異常行動や中毒症状は認められなかった。

体重変化； 投与開始時から投与終了時まで週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。雌雄対照群及び投与群とも正常な体重増加の推移を示した。

摂餌量； 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

試験期間中各群雌雄で各々大差はみられなかった。

検体摂取量； 摂餌量及び設定濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は 50、100、200、300、500、1000、5000 及び 10000 ppm 群の雄で、9.7、16.7、38.7、48.4、96.8、193.5、781.3 及び 1612.9 mg/kg、また雌で 7.4、14.8、30.8、55.6、74.1、148.1、740.7 及び 1481.5 mg/kg であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査；投与4、13週時に雌雄とも各群10匹（13週0 ppmのみ各5匹）を対象に、腹部大動脈より採血し、ヘマトクリット値（Ht）、ヘモグロビン量（Hb）、赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、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）及び白血球百分比を測定した。

対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		50 ppm				100 ppm				200 ppm				300 ppm			
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
Ht					↑125										↑120			
Hb					↑101				↓96					↓95				
RBC	↑116	↑128	↓92	↑105		↑129	↓92		↑123	↑129			↑116	↑133				
MCV		↓79	↑109	↓93		↓74				↓76				↓71				
MCH		↓79	↑107	↓94		↓74		↓94		↓76		↓95		↓71	↑104	↓93		
WBC			↓59	↓66				↓53				↓67		↓64		↓66		
単球数					↓26		↑214		↓32				↓37		↑257			

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		500 ppm				1000 ppm				5000 ppm				10000 ppm			
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
Ht	↑121				↑132		↓93		↑122		↓95						↓89	↓93
Hb				↓83	↑110		↓96	↓86			↓96						↓95	
RBC		↑134		↑108		↑124	↓92	↑109		↑117	↓90			↑125	↓87			
MCV		↓80		↓91		↓80		↓89		↓82		↓89		↓79		↓89		
MCH		↓77		↓77		↓78		↓76		↓82	↑106	↓88		↓79				
MCHC				↓84				↓86								↑108	↑109	
WBC		↑189		↓51				↓56			↓58	↓66						↓29
リンパ球数										↑114								
単球数	↓26									↓21				↓11				

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、↑↓：P<0.001（統計法の名称は報告書に記載なく不明）  
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

各時期、各群、雌雄とも、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球及び赤血球数はいずれも正常値の範囲内での変動を示し、異常は認められなかった。

[申請者注] 上述の血液学的パラメータの変化は経時的な一貫性に乏しく、また

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

投与量と変化の程度の相関に乏しい変化であり、検体投与に関連する変動はないと判断される。

血液生化学的検査；投与4週時に雌雄とも各群5匹を対象にまた投与13週時に雌雄各群10匹を対象として、その血清を用いて、カルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及びグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) を測定した。対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

項目	50 ppm		100 ppm				200 ppm				300 ppm						
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	
カルシウム	↓93							↑112	↓94			↑117					↑123
無機リン酸塩		↓83											↑123				↓86
尿素窒素																	↑132
尿酸					↑142												
総コレステロール	↓81		↓77		↑130	↑123			↑123								↑187
総蛋白								↑121									
総ビリルビン					↑136	↑231		↓89									↓44
ALP									↓75	↑110							
SGOT						↑127			↓81	↑132		↓80	↓82	↑147			

項目	500 ppm		1000 ppm				5000 ppm				10000 ppm						
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	
カルシウム							↑108										
無機リン酸塩					↑117	↓77		↓79		↓88	↓81				↓91	↓80	
糖								↑171									↑181
尿素窒素	↓79													↓75			
尿酸			↓78				↓66		↓86	↓76						↑58	
総コレステロール					↑173				↑169	↓79		↓76					
総蛋白												↑116					
総ビリルビン					↑246	↑180											
ALP				↑143	↓77				↓70								
SGOT				↓85			↓91			↑144							↑73

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01, ↑ ↓ : P<0.001 (統計法の名称は報告書に記載なく不明)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

各時期、各群、雌雄、各検査種目ともおおむね正常値の範囲内の変動を示し、検体投与による明確な変化は認められなかった。

[申請者注] 上述の血液生化学的パラメータの変化は経時的な一貫性に乏しく、投与量と変化の程度の相関に乏しい変化であり、検体投与に関連する変動はないと判断される。

尿検査； 投与4週及び投与終了時に雌雄とも各群5匹を対象に24時間尿を採尿し、比重、pH、蛋白質、糖、ケトン体及び潜血を検査した。  
いずれの試験群においても雌雄とも検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時に各群雌雄各10匹を対象として、解剖ののち、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。  
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄									雌							
	13週									13週							
投与群 (ppm)	50	100	200	300	500	1000	5000	10000	50	100	200	300	500	1000	5000	10000	
最終体重																	
脳 重量					↑108					↑107							
心臓 重量						↑118								↓87			
心臓 対体重比						↑116											
肝臓 重量										↑111							
肝臓 対体重比			↓91				↓92	↓94									
腎臓 重量						↑120											
腎臓 対体重比						↑120							↑113				
脾臓 重量										↑136							
副腎 重量						↑128									↑131		
副腎 対体重比						↑138									↑126		
精巣 重量								↑113									
精巣 対体重比								↑113									

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01 (統計法の名称は報告書に記載なく不明)  
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

各群、雌雄とも各臓器重量及び対体重比は異常なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時の各群雌雄各 10 匹を対象として検査を行った。

各群、雌雄とも投与に関連した特記すべき肉眼的異常は観察されなかった。

病理組織学的検査；投与終了時の対照群、100、500、1000、5000 及び 10000 ppm 群の雌雄各 10 匹を対象として、重量測定臓器を含め、唾液腺、胸腺、甲状腺、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、リンパ節について病理標本作製し、検鏡した。

雌雄の 500 ppm 以上の群に認められた腎臓の尿細管上皮の結晶体の沈着は、検体投与との相関があるものと考えられるが、きわめて軽度の病変であった。

その他各群、雌雄とも、主要臓器の病変及び発生頻度は背景変動の範囲であり、検体投与による特異的な病変は認められなかった。

次頁に各群における病変及び発生頻度を示す。

以上の結果から、フルオリミド原体のマウスにおける 3 ケ月間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、500 ppm 以上の群の雌雄で腎臓の尿細管上皮の結晶体の沈着を認めたことより、最大無作用量は 200 ppm（雄 38.7 mg/kg/日、雌 30.8 mg/kg/日）であると判断された。

#### [申請者注]

申請者は無毒性量は雌雄とも、病理組織学的検査において検体投与の影響を認めなかった 100 ppm（雄 16.7 mg/kg/日、雌 14.8 mg/kg/日）と判断する。

（病理組織学的検査は 50, 100, 500, 1000, 5000 および 10000ppm 投与群について実施され、中間用量の 200 および 300ppm 投与群では実施されていない。）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13 週後における病理組織検査結果：雄

検査臓器名	性別 投与群 (ppm) 検査動物数 病変 病変の程度	雄																	
		0			100			500			1000			5000			10000		
		10			10			10			10			10			10		
		+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-
肺	細胞浸潤	1	2	7	0	0	10	0	1	9	0	0	10	0	1	9	0	1	9
肝臓	細胞浸潤、結晶沈着	1	2	7	0	0	10	0	1	9	0	1	9	0	0	10	0	0	10
	中心動脈周囲器質化	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
	グリソン鞘内細胞浸潤	0	1	9	0	1	9	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
膵臓	膵管周囲細胞浸潤	0	0	10	0	0	10	0	1	9	0	2	8	1	2	7	1	0	9
	外分泌過剰	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
腎臓	尿細管上皮結晶沈着	0	0	10	0	0	10	0	2	8	0	1	9	2	3	5	2	5	3
	間質細胞浸潤	3	4	3	0	7	3	0	5	5	1	2	7	1	2	7	1	3	6
副腎	髓質空胞化	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
精巣	精子形成不全	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	1	0	9
	精細管間質壊死	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	1	9	0	0	10
脾臓	線維化	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	1	9	0	0	10	0	0	10
唾液腺	細胞浸潤	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	1	0	9

＋：中等度、±：軽度、－：異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13 週後における病理組織検査結果：雌

検査臓器名	性別 投与群 (ppm) 検査動物数 病変 病変の程度	雌																	
		0			100			500			1000			5000			10000		
		+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-	+	±	-
肺	細胞浸潤	0	0	10	0	0	10	0	1	9	0	1	9	0	0	10	0	2	8
肝臓	細胞浸潤、結晶沈着	0	0	10	0	0	10	0	4	6	1	0	9	0	0	10	1	0	9
	中心動脈周囲器質化	0	0	10	0	0	10	0	0	10	2	0	8	0	0	10	0	0	10
	グリソン鞘内細胞浸潤	0	4	6	0	1	9	0	1	9	0	0	10	0	2	8	0	0	10
膵臓	膵管周囲細胞浸潤	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	1	1	8	0	1	9
	外分泌過剰	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
腎臓	尿細管上皮結晶沈着	0	0	10	0	0	10	2	1	7	2	3	5	1	3	6	3	4	3
	間質細胞浸潤	0	2	8	0	4	6	2	2	6	1	3	6	2	4	4	2	3	5
副腎	髓質空胞化	3	1	0	2	2	3	2	0	4	1	0	6	2	2	2	3	1	1
脾臓	線維化	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
唾液腺	細胞浸潤	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	1	9	1	1	8	1	1	8

＋：中等度、±：軽度、－：異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ラットにおける飼料混入投与による 28 日間亜急性毒性試験 (資料 T-16)

試験機関 :

報告書作成年 : 1974 年

目的 : 反復投与における毒性影響メカニズムの解明

検体の純度 :

試験動物 : ウィスター系ラット 1 群雌雄各 5 匹、投与開始時 4 週齢  
平均体重 雄 78g、雌 71g

試験期間 : 28 日間

投与方法 : 検体を 0 及び 10,000 ppm 含有した飼料を 28 日間にわたって随時摂食させた。

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。

対照群を含め感染などによる軽度の下痢、下腹部の汚れが認められた。死亡例は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を週 2 回測定した。

投与期間における体重増加量の推移を次表に示す。

性別	雄	雌
投与群 (ppm)	10000	10000
投与 0~3 日	71	↓73
投与 0~7 日	82	↓84
投与 0~10 日	86	90
投与 0~17 日	96	↓87
投与 0~28 日	91	100

↓ ↑ : P<0.05, ↓ ↑ : P<0.01 (t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

投与群で投与後 3、7、17 日にそれぞれ有意な増加抑制が認められたが、最終体重増加量には差は認められなかった。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

雌雄とも、検体投与群で摂餌量が多かった。

飲水量 ; 全動物の飲水量を週 1 回測定した。

雌雄とも、飲水量は各群で同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査；投与終了時に全動物を対象として腹大静脈より採血して白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与群 (ppm)	10,000	
	雄	雌
白血球数	↑ 131	
赤血球数		↓ 88
ヘモグロビン量		↓ 81
ヘマトクリット値		↓ 93
MCH		↓ 90
MCV	↑ 126	
MCHC	↓ 79	↓ 87

↓ ↑ : P<0.05, ↓ ↑ : P<0.01 (t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

白血球数と MCV の増加及び MCHC の減少が雄の検体投与群で、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH 及び MCHC の減少が雌の検体投与群で認められた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて、総蛋白、アルブミン、カルシウム、無機リン、コレステロール、グルコース、尿酸、尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	10,000	
	雄	雌
コレステロール		↑ 116
ALP		↓ 90
GPT		↑ 124

↓ ↑ : P<0.05 (t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

コレステロール及びGPTの増加と、ALPの減少が雌の投与群に認められた。

尿検査； 投与後25日に全動物を対象として、潜血、ケトン体、糖、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビンを測定した。

雌雄とも異常は認められなかった。

臓器重量； 投与期間終了時、全動物を対象として脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣の各重量を測定した。また、対脳重量比も算出した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	10,000	
性別	雄	雌
最終体重		
腎臓	重量	↑115
	対脳重量比	↑111
脾臓	重量	↑129
	対脳重量比	↑148

↓↑ : P<0.05, ↓↓↑ : P<0.01 (t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

腎臓重量及び対脳重量比が雄の投与群で増加した。

脾臓重量及び対脳重量比が雌雄の投与群で増加した。

肉眼的病理検査； 投与終了時の全動物を対象として、検査を行った。

雌雄各群とも異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め頸部リンパ節、胃、小腸、大腸、脾臓、子宮、骨髄について病理標本を作製し検鏡した。

雄の検体投与群に1例肺胞壁肥厚が認められたが、他には異常所見は認められなかった。

以上のように、10,000 ppm 群において雌雄の脾臓重量の増加、雌における赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少が認められたことにより、フルオルイミドの反復経口投与による毒性は貧血であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

フルオリミド原体について、以下の理由からイヌ 28 日間反復経口投与毒性試験成績をもって、90 日間反復経口投与毒性試験（非げっ歯類動物）に替えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

イヌを用いたカプセル経口投与法による4週間予備毒性試験

試験機関

報告書作成年 1976年

検体の純度：

供試動物： ビーグル犬、雌雄各3匹（投与開始体重 雄9.7～12.5 kg、雌6.6～8.8 kg）

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに充填し、それぞれ雌雄各1匹に10、50及び250 mg/kg/dayの投与量で投与を開始した。しかし、検体投与による明らかな毒性が観察されなかったことから、投与後1週から10 mg/kg/day群の投与量を500 mg/kg/dayに増量し、以降3週間投与した。また、同様に投与後2週から50 mg/kg/day群の投与量を1000 mg/kg/dayに増量し、以降2週間投与した。以下、これらの検体群を10/500 mg/kg/day群、50/1000 mg/kg/day群と記述する。

検査項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間を通じて死亡及び一般状態の変化はみられなかった。

体重： 投与期間を通じてすべての動物の体重を週2回測定した。

投与期間を通じてすべての動物で異常はみられなかった。

摂餌量： 毎日全動物の残餌量を測定し、1週間毎の摂餌量を算出した。

投与期間を通じてすべての動物で異常はみられなかった。

血液学的検査： 投与4週間後、全動物の頭部静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球沈降速度、充填赤血球量、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分率、平均赤血球容積（計算値）、平均赤血球血色素濃度（計算値）

各動物の検査値は、正常値の範囲内であった。

血液生化学的検査： 血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて以下の項目を測定した。初めに、尿素窒素及びGPTを測定し、GPTの高値がみられたため、再度採血し、全項目を測定した。

アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、ロイシンアミノペプチダーゼ、ビリルビン、尿素窒素

次表（次頁）にGPTの変化を示す。10/500 mg/kg/day群の雄1例を除き、すべての動物でGPTの高値がみられ、GOTの高値もみられた。しかし、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

アルカリフォスファターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ及びビリルビンは正常であった。その他の検査値は正常範囲内であった。肝臓の病理組織学的検査において、GPT 及び GOT の高値に明確に関連付けられる組織病変はみられなかった。したがって、GPT 及び GOT の高値と検体投与との関連性は不明確であった。

<GPT の変化、単位：IU/L>

性：投与量	投与開始前	投与 4 週時		
		Test 1	Test 2	Test 3
雄：10/500 mg/kg/day	41	35	44	66
雄：50/1000 mg/kg/day	46	54	80	79
雄：250 mg/kg/day	46	57	77	73
雌：10/500 mg/kg/day	50	58	87	87
雌：50/1000 mg/kg/day	28	64	147	57
雌：250 mg/kg/day	31	90	72	87

Test 2 及び Test 3 はそれぞれ Test 1 の翌日、翌々日に実施された。

器官重量：投与 4 週間後に全動物を対象として以下の器官重量（絶対重量）を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

副腎、脳、生殖器、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、前立腺、脾臓、甲状腺

検体投与に起因すると考えられる変化はいずれの動物にもみられなかった。

剖検：投与 4 週間後に全動物を対象として剖検を行った。

軽微な肝臓退色が 250 mg/kg/day 群雌 1 例にみられ、組織変化である肝硬変に関連していると考えられた。その他、いくつかの変化が観察されたが、いずれの変化も検体投与に起因するとは考えられなかった。

病理組織学的検査：血液生化学的検査において、血清 GPT 及び GOT の高値がみられたことから、全動物の肝臓の染色標本を作製し、鏡検した。

その結果、軽微な肝硬変が 250 mg/kg/day 群雌 1 例に、胆管重複が 50/1000 mg/kg/day 群の雄 1 例に観察されたが、他の動物にはみられなかったことから、これらの変化と検体との関連性は明らかではなかった。

以上、イヌに対してフルオリミド原体を 4 週間反復経口投与したが、毒性影響は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

試験省略

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた 28 日間混餌投与神経毒性試験 (資料 T-33)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6~8 週齢

体重 雄 180~232 g、雌 146~202g

投与期間 : 28 日間

投与方法 : 検体を 0、750、3750 及び 7500ppm の濃度で飼料中に混入し、28 日間にわたって連続的に自由摂取させた。検体を混入した飼料は 1 回に調製した。

投与量設定根拠 ;

【統計学的解析】

脳重量、体重増加量、機能評価試験及び感覚反応試験のデータについて、用量反応関係について線型回帰分析を実施した。次いで、Levene の検定による分散の均一性検定を組み入れた一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。その結果、分散が均一である場合は Dunnett 検定により対照群値と投与群値の対比較を行った。分散が不均一である場合は、ノンパラメトリックな方法である Kruskal-Wallis の ANOVA 及び Mann-Whitney の U 検定を行った。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。

一般状態の変化として四肢の蒼白が 7500ppm 群の雌雄及び 3750ppm 群の雌で観察された。この変化は、3750ppm 群の雄及び 750ppm 群の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雌雄では観察されなかった。

体重変化； 投与期間を通じてすべての動物の体重を毎週測定した。

投与期間の各週における体重増加量を次表に示す。

7500ppm 群の雄では、投与期間を通じて体重増加の抑制がみられた。

また、7500ppm 群の雌及び 3750ppm 群の雄において体重増加の抑制が投与 1 週にみられたが、それ以降は対照群値と同程度であった。

各週の群平均体重増加量(g)

性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
	0	750	3750	7500	0	750	3750	7500
投与 1 週	60	63	38***	-3***	26	32	30	7***
投与 2 週	49	57	42	30	14	18	16	15
投与 3 週	40	46	35	34	13	12	12	9
投与 4 週	21	28*	20	11**	12	3	9	10

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001

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。

投与期間における各群の摂餌量を次表に示す。

摂餌量の減少が 7500ppm 群の雌雄で投与期間を通じてみられ、

3750ppm 群の雄においても投与 1 週にみられた。食餌効率についても、これらの投与群で低下した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
	750	3750	7500	750	3750	7500
検体摂取量 (mg/kg/day)	65	338	664	64	347	659

機能評価及び感覚反応； 投与開始前、投与 1、2、3、4 週にすべての動物について、次に示すアリーナ内観察を行った。また、投与開始前及び投与 4 週にすべての動物について自発運動量、握力の測定、感覚反応の検査を実施した。

- ・ アリーナ内観察：歩行、振戦、攣縮、痙攣、異常行動及び常動行動（姿勢を含め）、流涎、立毛、眼球突出、流涙、体温上昇・低下、皮膚の色、呼吸、眼瞼閉鎖、脱糞、移転覚醒、挙尾
- ・ 自発運動量：44-赤外線ビーム自発運動量モニターを用いて 16



時間にわたって測定した。

- ・ 握力：自動握力メーターを用いて、前肢及び後肢の握力を測定した。
- ・ 感覚反応：次の聴覚、視覚及び固有感覚刺激に対する反応について検査した。  
把握反射、発声、つま先挟み、尾挟み、指接近、接触回避、瞳孔反射、聴覚性驚愕反射、瞬き反射

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。

聴覚性驚愕反射の群平均値 (投与 4 週)

投与量(ppm)	0	750	3750	7500
<雄>				
平均反応	0.44	0.48	0.45	0.75
平均反応の平方根	0.50	0.57	0.55	0.91
反応のピーク	0.83	1.03	1.05	1.73**
<雌>				
平均反応	2.02	2.51	2.48	2.61
平均反応の平方根	2.35	2.79	2.89	2.97
反応のピーク	3.90	4.67	4.95	5.19

\*\*：p<0.01

一般状態観察と同様にオープンフィールドでの詳細な観察において、四肢の蒼白が投与 2、3 及び 4 週時に 7500ppm 群の雌雄、3750ppm 群の雌で確認された。投与 4 週時に感覚反応試験の驚愕反応について、反応ピークの割合の上昇が 7500ppm 群の雄でみられた。しかし、他の 2 種の評価パラメータには統計学的な有意差はみられず、その他に神経毒性を示唆する変化がみられなかった。したがって、驚愕反応の反応ピークの割合の上昇は偶発的な変化であり、毒性学的に重要とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与 4 週時に対照群と 7500ppm 群の全動物を対象に以下の項目を検査した。検査では、眼の前部構造、瞳孔及び角膜瞬き反射の観察や散瞳後の顕眼鏡による詳細な内部構造の観察を行った。

検体投与に関連する異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を対象に実施した。

検体投与に関連する異常はみられなかった。

脳重量：全動物を対象に脳重量を測定し、対体重比も算出した。

群平均脳重量

性別	雄				雌			
	0	750	3750	7500	0	750	3750	7500
投与量(ppm)								
最終体重(g)	390	387	354	285	239	233	236	207
重量(g)	1.9860	2.0426	2.0240	1.9271	1.8662	1.8388	1.8274	1.7885
対体重比(%)	0.5110	0.5298	0.5752	0.6810 <sup>***</sup>	0.7958	0.7944	0.7759	0.8649

\*\*\*: p<0.001

対体重比の高値が7500ppm群の雄にみられたが、この変化は低体重に関連すると考えられ、検体の毒性とは考えられなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に各群雌雄各5匹を対象に過剰量のペントバルビタールナトリウムを静脈内投与して屠殺した。その後、心臓からヘパリン添加生理食塩水で灌流し、次いでグルタルアルデヒド・パラホルムアルデヒドを用いて灌流固定した。対照群及び7500ppm群について以下の組織の病理標本を作成し、鏡検した。

脳（嗅球、大脳の前脳（海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄）、後根神経節（頸部、腰部）、背根及び腹根神経節線維（頸部、腰部）、眼、視神経、坐骨神経、脛骨神経、骨格筋（腓腹筋）、脊髄（頸部、腰部）

いずれの動物においても、神経病理組織学的変化は観察されなかった。

以上、フルオリミド原体のラットに対する28日間混餌投与による神経毒性試験における影響として、四肢の蒼白が7500ppm群の雌雄及び3750ppm群の雌でみられた。体重増加量及び摂餌量の低値ならびに食餌効率の低値が7500ppm群の雌雄及び3750ppm群の雄でみられた。神経行動スクリーニング、眼科学的検査、神経病理学的検査については、雌雄とも影響はみられなかった。したがって、無毒性量は雌雄とも750ppm（雄：65 mg/kg/day、雌：64 mg/kg/day）と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 90日間反復経口投与神経毒性試験

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

試験省略

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットにおける飼料混入投与による慢性毒性・発癌性試験 (資料 T-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

試験動物：Fischer 系ラット、1 群雌雄各 80 匹、開始時 5 週齢  
投与後 26、52 及び 78 週時に各群雌雄各 8~10 匹を中間屠殺した。

試験期間：24 カ月

投与方法：検体を 0、200、800 及び 3,200 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間に渡って随時摂取させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

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 1 日 2 回観察した。

瘦削、立毛、被毛の汚れ、蒼白、体温低下、眼球汚濁、眼球腫大、体表面、皮下部及び腹腔内の腫瘤等が各群で散見されたが、いずれも老齢化に伴い発生する症状がほとんどであり、検体投与によるものとは考えられなかった。

試験終了時の死亡率は、対照群、200、800 及び 3,200 ppm 群の雄で 25.3、21.7、11.7、16.6%、また、雌で 20.8、31.0、18.0、15.2%であった。

体重変化；投与開始から 26 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与期間の体重増加量の推移を次頁に表示する。

800 ppm 群の雄は投与後 3 週から 16 週までの間、対照群に比べ僅かに低値を示したが、その後は対照群と同程度であった。雌雄とも検体投与による影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重増加量(g)

性別	雄				雌				
	投与群 (ppm)	対照	200	800	3,200	対照	200	800	3,200
0~13 週		217	217	213*	216	98	99	97	99
0~26 週		270	270	267	271	119	119	117	119
0~52 週		329	330	324	327	154	153	152	152
0~78 週		344	350	345	342	198	194	193	194
0~104 週		315	318	313	322	218	216	220	224

\*:p<0.05 (Student t 検定)

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄の各投与群で統計学的有意差が散見されたが、用量相関性のみられない変化であり、検体投与に伴う変化はなかった。

検体摂取量； 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量を下表に示す。

投与群 (ppm)		200	800	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.28	37.2	150
	雌	11.41	45.9	184

血液学的検査；投与後 26、52、78 及び 104 週時に各群雌雄各 8~10 匹を対象として、動物を 24 時間絶食後、腹部大動脈から採血し、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマクリット値 (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板 (PLT)、及び白血球百分率を測定した。次頁に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

雌雄の 3,200 ppm 群でヘモグロビン量及び赤血球数の減少がみられ、同群の雄でヘマトクリット値と血小板の減少、同群の雌で好中球比率の減少、リンパ球比率の増加がみられた検査週があった。さらに、雄の 800 ppm 群では赤血球数及びヘモグロビン量の減少が認められた時期があった。これらの変化は検体投与の影響と考えられる。その他、統計学的に有意差を示した項目・検査週もあったが用量相関性のない変化や正常範囲内の変化などの理由から検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄											
	26 週			52 週			78 週			104 週		
検査時期	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200
投与群 (ppm)												
Hct			↓ (96)			↓ (96)						↑ (120)
Hb			↓ (96)			↓ (94)		↓ (96)	↓ (96)			↑ (110)
RBC		↓ (97)	↓ (94)			↓ (95)			↓ (96)			↑ (121)
MCV			↑ (102)		↑ (101)	↑ (101)						
MCH		↑ (102)	↑ (102)									↓ (90)
MCHC											↓ (95)	↓ (91)
PLT					↑ (110)	↑ (115)		↓ (94)		↓ (84)	↓ (90)	↓ (84)
WBC												
白血球百分比												
好中球	↓ (75)	↓ (68)			↑ (123)	↑ (130)						
リンパ球	↓ (89)	↓ (87)			↓ (90)	↓ (86)						

↓↑ : P<0.05   ↓↓↑ : P<0.01   ↓↓↓↑ : P<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

性別	雌											
	26 週			52 週			78 週			104 週		
検査時期	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200
投与群 (ppm)												
Hct		↓ (94)							↑ (102)			
Hb		↓ (94)			↓ (98)	↓ (96)						
RBC		↓ (94)	↓ (97)									
MCV				↑ (102)	↑ (101)	↑ (101)			↑ (102)		↓ (96)	↓ (99)
MCH					↓ (97)	↓ (95)		↓ (98)				
MCHC					↓ (96)	↓ (94)		↓ (98)	↓ (97)			
PLT	↓ (90)			↓ (92)			↓ (95)					
WBC	↓ (90)							↑ (137)				
白血球百分比												
好中球				↓ (83)		↓ (83)	↓ (87)	↓ (87)	↓ (77)			
リンパ球				↑ (111)		↑ (111)	↑ (117)	↑ (120)	↑ (132)			

↓↑ : P<0.05   ↓↓↑ : P<0.01   ↓↓↓↑ : P<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

血液凝固検査 ; 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、プロトロンビン時間を測定した。



対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

プロトロンビン時間

性 別	雄			雌		
	200	800	3,200	200	800	3,200
投与群 (ppm)						
26 週			↓97			↓97
52 週	↓97	↓97	↓96	↓98		
78 週					↓98	
104 週		↓94				

↓↑ : p<0.05   ↓⇕ : p<0.01   ↓↑ : p<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

3,200 ppm 群において、投与後 26 週の雌雄及び 52 週時の雄でプロトロンビン時間が僅かに短縮した。その他の変化は、用量相関性に乏しい変化又は正常範囲内の値であった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物対象として、その血清を用いて血糖 (Glu)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Crea)、カルシウム (Ca)、無機リン (IP)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン (A/G)、総ビリルビン (T-Bili)、総コレステロール (T-Chol)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミラーゼ (GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミラーゼ (GOT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、及び塩素 (Cl) を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次頁に表示する。

雄では、800 又は 3,200 ppm 群で GPT の増加、総コレステロールの減少が認められ、さらに 3,200 ppm 群で GOT 及び A/G の増加、クレアチニン、血糖、アルブミン及びアルカリフォスファターゼの減少が認められた。雌では、3,200 ppm 群で総コレステロール及びアルカリフォスファターゼの減少が認められた。

その他の変化は、いずれも正常範囲内か、用量相関性のない変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄											
	26 週			52 週			78 週			104 週		
検査時期	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200
投与群 (ppm)												
BUN								↑ (107)				↓ (84)
Crea			↓ (86)			↓ (81)				↓ (84)	↓ (84)	↓ (73)
T. bili		↓ (87)	↓ (92)		↓ (87)					↓ (56)		↓ (59)
Glu	↓ (88)	↓ (85)	↓ (77)			↓ (81)						
T. cho		↓ (86)	↓ (81)		↓ (95)			↓ (89)	↓ (86)	↓ (67)		↓ (62)
T. P.		↓ (95)	↓ (96)		↓ (96)							
Alb			↓ (94)		↓ (96)			↓ (96)				↑ (106)
A/G	↑ (106)	↑ (110)										↑ (116)
Na	↑ (101)	↑ (101)	↑ (101)							↑ (102)	↑ (103)	↑ (105)
K	↑ (105)							↑ (108)				↑ (109)
Cl		↑ (103)		↑ (101)			↑ (101)	↑ (101)		↑ (103)		↑ (103)
Ca				↑ (102)	↑ (101)							
I. P.	↓ (91)	↓ (88)	↓ (91)		↓ (92)		↓ (94)	↓ (92)		↓ (83)		
LDH		↑ (140)	↑ (138)					↓ (62)	↓ (55)		↑ (167)	↓ (54)
GOT			↑ (129)					↑ (127)	↑ (143)		↑ (140)	↑ (126)
GPT			↑ (132)					↑ (157)	↑ (170)		↑ (146)	↑ (131)
ALP		↓ (84)	↓ (83)		↓ (93)	↓ (87)			↓ (85)			

↓ ↑ : p<0.05   ↓ ↓ : p<0.01   ↓ ↓ ↓ : p<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雌											
	26 週			52 週			78 週			104 週		
検査時期	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200
BUN		↓(85)	↓(88)									
Crea	↑(108)							↓(96)		↑(108)		
T. bili			↓(79)		↓(87)	↓(83)	↓(82)			↑(111)		
Glu		↓(84)	↓(89)	↑(111)	↑(117)	↑(121)						↑(112)
T. cho			↓(90)			↓(88)		↓(90)	↓(80)			
T. P.		↑(152)				↓(98)	↓(90)	↓(90)	↓(89)		↓(94)	
Alb				↑(104)			↓(91)		↓(92)			
A/G	↓(92)	↓(95)		↑(105)					↑(106)			↑(105)
Na				↓(99)				↑(103)	↑(104)			
K									↓(93)		↑(106)	
Cl			↓(99)									
Ca		↓(98)	↓(99)	↑(102)		↑(103)						
I. P.				↑(109)								↓(97)
LDH				↑(200)	↑(171)		↓(43)	↓(26)	↓(31)			
GOT						↓(78)			↓(88)			
GPT				↑(140)		↓(79)			↓(69)			
ALP			↓(84)			↓(81)						

↓ ↑ : p<0.05   ↓↑ : p<0.01   ↓↑ : p<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿検査； 投与後 26、52、78、及び 104 週時に各群雌雄各 8～10 匹について、24 時間尿を採取し、尿量、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び比重を検査し、また、新鮮尿について沈渣を実施した。

雌雄とも検査時期に通じて一貫性のある変化はなく、検体投与による直接的な影響は認められなかった。

眼科学的検査； 対照群及び 3,200 ppm 群の投与開始前各群雌雄 50 匹、投与終了時の全生存動物について、角膜、結膜、強膜及び虹彩について検査した。各検査時期又は各群とも、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量； 投与後 26、52、78 週時の中間屠殺動物の各群雌雄各に各 8～10 匹及び投与終了時の全生存動物のうち各群雌雄各 10 匹を対象として解剖の後、脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄											
	26 週			52 週			78 週			104 週		
検査時期	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200
最終体重	↓ (96)											
脳	重量											
	対体重比	↑ (103)										
肝臓	重量	↓ (91)	↓ (92)	↓ (91)		↑ (106)						↓ (87)
	対体重比	↓ (96)	↓ (94)	↓ (93)								
腎臓	重量					↑ (108)						
	対体重比	↑ (106)		↑ (106)		↑ (104)			↑ (106)			
副腎	重量				↑ (107)	↑ (121)						
	対体重比					↑ (120)						
精巣	重量											
	対体重比											

↓ ↑ : p<0.05   ↓ ↓ : p<0.01   ↓ ↓ ↓ : p<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雌											
	26 週			52 週			78 週			104 週		
検査時期	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200	200	800	3,200
最終体重												
脳	重量	↓ (99)				↓ (98)						
	対体重比											
肝臓	重量		↓ (95)									
	対体重比		↓ (97)			↓ (95)						
腎臓	重量				↓ (95)							
	対体重比					↓ (94)						
副腎	重量				↓ (92)		↑ (110)	↑ (107)	↑ (110)			
	対体重比				↓ (88)				↑ (110)			
卵巣	重量				↓ (82)							
	対体重比				↓ (81)							

↓ ↑ : p<0.05   ↓↑ : p<0.01   ↓↓ : p<0.001 (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

3,200 ppm 群において、雄では投与後 52 週時に腎臓及び副腎の実重量及び相対重量が増加した。また、投与後 78 週時には、腎臓の相対重量が増加し、投与後 104 週時には肝臓の実重量及び相対重量が減少した。雌では投与後 52 週時に脳実重量が僅かに減少したのみであった。雄の肝臓の実重量の高値が 3,200 ppm 群で 52 週時にみられたが、各測定週を通じて一貫性のない変化であり、その他は用量相関性に乏しい変化であった。

[申請者注] 上述の通り雌雄とも各測定週を通じて一貫性のある明確な変化は認められず、いずれの変化も検体投与に関連したものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与後 26、52 及び 78 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物、途中死亡及び切迫屠殺動物を対象として検査を行った。投与後 78 週時剖検で、前胃壁の肥厚が 3,200 ppm 群の雄で多く観察され、検体投与による変化と考えられたものの、104 週時剖検では胃に検体投与の影響を示唆する肉眼所見は観察されなかった。また、104 週時の雌の 3,200 ppm 群で下垂体の赤色及び黒色斑点が多く観察された

が、病理組織学的検査ではいずれの病変にも明らかな差は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他の所見は、自然発生的な所見であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；投与後 52 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物、途中死亡及び切迫屠殺動物を対象として、上記の重量測定臓器を含め、皮膚、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）心臓、胸骨（骨髄を含む）、唾液腺（顎下腺）、脾臓、膵臓、前立腺、子宮及び性器付属器、雌の乳腺、筋肉（大腿筋）、食道、胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（腸間膜）、末梢神経（坐骨神経）、脊髄、眼、大動脈（胸部）及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、検鏡した。

投与後 52 週時の中間屠殺した動物では、前胃の浮腫が 3,200 ppm 群の雄の全例に、また、雌では半数例に観察され、検体投与の影響と考えられた。

投与後 104 週時剖検動物では、前胃粘膜の浮腫、角化亢進及び糜爛が雌雄の 3,200 ppm 群で、また、扁平上皮増生は雄の 3,200 ppm 群で増加した。

死亡及び切迫屠殺例では、3,200 ppm 群の雄で前胃粘膜の角化亢進が認められた。その他、3,200 ppm 群で精巣の間質細胞の増生がやや目だって観察されたが、計画屠殺動物では特徴的な変化とは考えられず、また、精巣の間質細胞増生は各群に出現の差異は認められず、検体投与による変化とは考えられなかった。

腫瘍性病変としては、対照群も含めて主として肺の肺胞／細気管支上皮腺腫、甲状腺の C-細胞腺腫、肝細胞腺腫、精巣の間質細胞腫、子宮の内膜間質性ポリープ、脾臓の単核細胞性白血病、ラ氏島腺腫、膵臓腺房の腺腫、乳腺の腺腫、乳腺の線維腺腫、皮膚の乳頭腫及び角化棘細胞腫、皮下の線維腫、下垂体腺腫、副腎の皮質腺腫、副腎の褐色細胞腫が認められたが、検体投与に関連した発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次頁の表の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与の影響はなかった。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	200	800	3,200	対照	200	800	3,200
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	120	111	108	122	62	51	74	58
	悪性	14	10	11	8	9	11	8	9
腫瘍総数		134	121	119	130	71	62	82	67
腫瘍動物数		51	51	51	51	42	41	51	43

(Fisher の直接確率法で検定したが有意差なし)

以上、フルオルイミド原体の 24 ヶ月飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験における影響として、血液学的検査で 800 ppm 群以上の雄および 3200ppm 群の雌のヘモグロビン量と赤血球数の減少、雄のヘマトクリット値と血小板減少、同群雌の好中球比率の減少とリンパ球比率の増加、また 3200ppm 群 26 週の雌雄及び 52 週時の雄でプロトロンビン時間の短縮が認められた。血液生化学検査では 800 又は 3,200 ppm 群の雄で GPT の増加、総コレステロールの減少、さらに 3,200 ppm 群で GOT 及び A/G の増加、クレアチニン、血糖、アルブミン及びアルカリフォスファターゼの減少が認められ、3,200 ppm 群の雌で総コレステロール及びアルカリフォスファターゼの減少が認められた。また病理学検査における胃の病変として、雌雄の 3,200 ppm 群で前胃粘膜の浮腫、角化亢進及び糜爛が、扁平上皮増生が雄の 3,200 ppm 群で認められた。以上の結果から最大無作用量は、雄で 200 ppm (9.28 mg/kg/日)、雌で 800 ppm (45.9 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないと考えられる。

[申請者注] 無毒性量も雄で 200 ppm、雌で 800 ppm と考える。

次頁以降に非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生分布表を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，1／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
検査動物数		10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
脳	出血	0	1	2	0	0	1	0	0	1	0	0	2
	脳室拡張	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	水頭症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	グリア細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	硝子体沈着	5	31	7	6	36	10	7	38	5	5	39	5
	肉芽巢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉芽巢	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨化生	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	肺胞上皮細胞増生	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0
	肺胞／細気管支上皮増生	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	転移	0	0	2	0	2	1	0	1	2	0	0	0
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	2	15	3	0	8	6	0	15	1	0	13	0
	濾胞上皮増生	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	3	0
	C-細胞増生	1	11	5	0	11	2	0	7	0	0	10	4
上皮小体	増生	0	3	(12) 0	0	1	(10) 1	0	(43) 1	0	0	(42) 1	1

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，2／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm			
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	
		検査動物数			10	37	13	10	39	11	10	44	6	10
肝臓	梗塞様肝臓細胞壊死	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	
	ペリオーシス様変化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	脂肪化，肝臓細胞	1	15	5	0	14	4	0	24	2	1	20	2	
	セロイド沈着	0	11	3	0	9	1	0	13	0	10	10	0	
	小肉芽巢	0	3	1	1	7	0	2	3	0	0	5	1	
	肝臓細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	
	肝臓細胞小増生巢	0	16	2	0	14	1	2	15	0	0	21	1	
	炎症細胞浸潤	0	5	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	
	海綿状変化	0	2	1	0	6	2	0	7	1	0	4	1	
	小胆管増生	10	37	12	10	39	11	10	44	6	10	43	7	
	肝臓の横隔膜面結節	0	1	3	0	2	0	0	2	0	2	0	1	
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	髓外造血	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	
	虚脱，小葉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2		
腎臓	好塩基性上皮の出現	7	37	12	9	39	11	8	44	5	8	43	7	
	色素沈着	0	32	7	0	36	7	0	43	5	0	40	6	
	石灰沈着	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	
	リンパ球浸潤	2	30	6	2	34	8	1	31	2	1	34	1	
	肉芽巢	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	線維化	0	19	2	0	18	5	0	23	1	0	18	0	
	嚢胞	0	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	
	尿細管腔拡張	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	
	癒痕化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	硝子滴の出現	0	9	2	0	3	1	0	1	1	0	6	1	
	蛋白円柱	5	37	12	6	39	11	7	44	5	9	43	7	
	慢性腎臓症	0	29	3	0	25	6	0	32	1	0	36	0	
	糸球体硬化症	0	29	4	0	25	6	0	32	1	0	36	0	
	尿細管細胞増生	0	7	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	
	移行上皮増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，3／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm				
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中		
		検査動物数			10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43
腎臓	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	水腎臓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	浮腫	0	3	3	1	1	3	0	2	2	10	21	3		
	潰瘍	0	0	3	0	1	2	0	1	0	0	1	1		
	角化亢進	0	0	0	0	0	3	0	2	2	2	29	3		
	線維化	0	20	7	0	16	4	0	17	4	0	24	0		
	びらん	0	1	1	0	0	2	0	2	0	2	10	1		
	腺腔拡張，後胃	1	16	6	0	10	4	0	16	4	0	14	2		
	扁平上皮細胞増生，前胃	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	30	0		
	上皮増生，後胃	0	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0	3		
石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
十二指腸	拡張	0	0	(12) 0	0	0	1	0	0	0	0	0	(6) 0		
	増生，粘膜上皮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
空腸	拡張	0	(36) 0	(12) 0	0	0	1	0	0	(5) 0	0	0	(6) 0		
	自己融解	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
回腸	自己融解	0	(36) 1	(11) 0	0	0	(10) 0	0	0	(5) 0	0	0	(6) 0		
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
盲腸	拡張	0	0	(10) 0	0	0	1	0	0	0	0	1	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
上行結腸	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，4／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
検査動物数		10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
直腸	炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱	拡張	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮増生	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	色素沈着	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精子形成減少	0	37	11	1	39	9	0	44	5	2	43	6
	間質細胞増生	0	2	0	1	0	0	3	0	0	1	0	3
	異型細胞の出現	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	1
	結節性動脈周囲炎	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	拡張	(0) 0	(0) 0	(2) 0	(0) 0	(1) 1	(2) 0	(0) 0	(3) 0	(1) 0	(1) 0	(2) 0	(1) 0
	精子減少	0	0	1	0	1	2	0	2	0	1	0	1
	精子肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精のう	拡張	(0) 0	(6) 0	(6) 0	(0) 0	(9) 0	(1) 0	(0) 0	(11) 0	(2) 0	(0) 0	(11) 1	(5) 0
	萎縮	0	6	6	0	9	1	0	11	2	0	10	4
前立腺	萎縮	0	31	10	0	37	7	0	38	5	0	35	4
	増生，腺上皮	0	16	1	0	15	0	0	18	1	0	7	0
	前立腺炎	0	5	1	0	3	1	0	7	0	0	7	2
脾臓	濾胞萎縮	0	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	色素沈着	10	37	9	9	38	9	10	43	4	10	42	4
	肉芽巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，5／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
		検査動物数											
		10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
脾臓	髓外造血亢進	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0	1	1
	リンパ濾胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	変形	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	被膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	フィブリン析出	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓細胞増多症	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2
胸腺	萎縮	10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
	嚢胞	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	間質細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺管細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節	拡張，リンパ洞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	萎縮	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小肉芽巢	8	30	11	6	29	5	10	31	5	7	38	7
	形質細胞増加	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1
	リンパ濾胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	洞組織球増生	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
ラ氏島	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	増生，島細胞	1	4	0	0	2	1	0	5	1	1	3	0
	好酸性細胞の出現	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓	萎縮	0	3	2	0	10	2	0	13	3	0	6	3
	空胞化，腺房細胞	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	色素沈着	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺房細胞増生	0	3	0	1	1	0	0	2	0	0	1	1
	炎症細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，6／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
	検査動物数	10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
膵臓	腺管増生	2	16	2	3	16	4	4	16	1	1	16	4
	脂肪浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	嚢胞	(0) 0	(8) 1	(2) 0	(0) 0	(5) 1	(5) 2	(0) 0	(12) 0	(0) 0	(0) 0	(6) 0	(0) 0
	増生，腺上皮	0	4	1	0	2	0	0	3	0	0	3	0
	嚢胞状増生	0	3	1	0	2	3	0	7	0	0	2	0
皮膚	潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小肉芽巢	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	毛囊萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
皮下	膿瘍	(0) 0	(6) 0	(3) 0	(0) 0	(2) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 0	(4) 0	(1) 1	(5) 0	(1) 0
	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心	線維化	0	23	4	1	13	3	3	17	1	1	24	2
	変性，心筋細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	心筋炎	4	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心室拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	心内膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	心外膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋肉	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物: ラット, 性別: 雄, 7/8]

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
検査動物数		10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
筋肉	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
舌	間質細胞増生	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(1) 1
下垂体	血管拡張	0	13	4	0	9	5	0	13	2	1	11	4
	色素沈着	0	9	4	0	5	3	0	6	1	0	6	1
	嚢胞	2	7	1	2	5	4	0	5	1	1	4	0
	増生, 前葉細胞	0	8	1	0	14	3	0	13	0	1	13	2
	腺管細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	増殖, 前葉細胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
副腎	血管拡張	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	5	0
	腫脹, 皮質細胞	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	空胞化, 皮質細胞	9	10	6	10	7	7	10	4	2	9	4	4
	細胞変性, 皮質	0	3	0	0	6	1	0	7	0	0	6	0
	色素沈着	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0
	髓質細胞増生	0	7	1	0	11	2	0	11	0	0	5	0
	皮質細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
眼	網膜萎縮	1	0	0	0	1	(10) 0	0	0	0	0	1	0
	白内障	1	2	2	0	1	0	0	1	1	0	4	0
	眼球癆	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨髄	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血亢進	0	1	0	0	2	1	0	1	4	0	2	0
	低形成, 骨髄細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄細胞増殖	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2

(Fisher の直接確率検定法で有意差なし)

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( ) : 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，8／8〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
	検査動物数	10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
骨	軟骨の変性	0	8	2	1	4	1	0	5	1	0	3	0
	結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
腹膜	肉芽巣	(1) 1	(3) 3	(0) 0	(0) 0	(2) 2	(3) 1	(0) 0	(1) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 2	(2) 0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
包皮腺	拡張，腔	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0

(Fisher の直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雌，1／6〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
	検査動物数	10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
脳	出血	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	2
	脳室拡張	0	1	2	0	2	6	0	1	0	0	0	1
	色素沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	水頭症	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
	グリア細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	硝子体沈着	3	36	10	9	28	6	3	38	6	3	39	4
気管	腺腔拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	骨化生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	泡沫細胞集簇	0	0	1	0	3	1	1	1	0	0	0	0
	肺胞上皮細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	肺胞／細気管支上皮増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	嚢胞	0	7	0	0	11	2	0	7	1	0	7	1
	濾胞細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	C-細胞増生	4	12	2	2	14	1	1	15	2	3	15	1
肝臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	梗塞様肝臓細胞壊死	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	2	0
	ペリオーシス様変化	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0
	壊死，肝臓細胞	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
	脂肪化，肝臓細胞	0	19	1	0	19	5	0	17	4	0	11	2
	セロイド沈着	2	13	2	4	7	2	4	9	1	4	15	0

(Fisher の直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雌，2/6〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
		検査動物数											
		10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
肝臓	小肉芽巢	4	13	0	4	13	2	4	6	0	6	9	1
	嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	肝臓細胞増生	0	3	0	0	3	1	0	2	0	0	3	0
	肝臓細胞小増生巣	1	15	0	0	9	5	1	23	0	0	13	1
	炎症細胞浸潤	2	0	0	1	2	0	0	3	0	1	3	0
	海綿状変性	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小胆管増生	4	19	5	6	24	7	9	30	5	6	28	5
	肝臓の横隔膜面結節	1	5	1	2	1	2	0	1	1	1	4	0
	髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虚脱，小葉	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1
	単細胞壊死	0	1	2	0	0	3	0	0	2	0	0	1
	卵円形細胞増殖	0	1	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
腎臓	好塩基性上皮の出現	1	29	4	0	21	8	0	29	1	0	24	21
	色素沈着	0	36	10	0	32	14	0	40	8	0	37	3
	石灰沈着	10	35	11	10	30	13	10	39	8	10	41	8
	リンパ球浸潤	1	12	1	0	14	5	0	16	1	0	8	0
	線維化	0	2	0	0	5	3	0	3	0	0	2	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿細管腔拡張	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	硝子滴の出現	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	蛋白円柱	1	36	6	0	34	12	0	40	4	0	35	3
	慢性腎臓炎	0	11	1	0	12	4	0	8	0	0	5	0
	糸球体硬化症	0	11	1	0	12	4	0	8	0	0	5	0
	尿細管細胞増生	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	間質細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	浮腫	2	2	1	0	1	4	0	0	(8) 2	5	10	(7) 0
	潰瘍	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0	1	0
	角化亢進	0	1	1	0	1	3	0	0	0	1	30	3

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物: ラット, 性別: 雌, 3/6]

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
検査動物数		10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
胃	線維化	0	8	3	0	10	2	0	13	(8) 4	0	11	(7) 0
	びらん	1	0	1	0	1	1	0	0	0	2	9	1
	腺腔拡張, 後胃	0	5	1	1	8	6	1	7	0	1	6	1
	扁平上皮細胞増生, 前胃	0	1	0	1	0	2	0	0	0	1	6	2
	気嚢形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
十二指腸	増生, 粘膜上皮	0	0	(10) 0	0	0	1	0	0	(7) 0	0	0	(6) 0
回腸	肉芽巣	0	1	(10) 0	0	0	0	0	0	(7) 0	0	0	(5) 0
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸	浮腫	0	0	(10) 0	0	1	0	0	0	(6) 0	0	0	(5) 0
上行結腸	萎縮	0	0	(10) 0	0	0	(14) 0	0	0	(8) 1	0	0	0
直腸	浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	(8) 0	0	0	0
	転移	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮水腫	1	2	0	2	1	1	2	2	0	2	1	0
	嚢胞状内膜増生	0	6	3	0	7	3	0	12	1	0	10	0
	子宮内膜細胞増生	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
	内膜間質増生	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
脾臓	萎縮	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	(7) 1

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( ) : 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雌，4／6〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
	検査動物数	10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
脾臓	色素沈着	10	37	3	10	35	10	10	40	5	10	40	(7) 3
	肉芽巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄外造血亢進	0	1	0	0	1	0	0	1	3	0	2	1
	骨髓細胞増多症	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	白血病様反応	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
胸腺	萎縮	10	39	10	10	35	14	10	41	9	10	42	8
	嚢胞	2	3	2	0	2	1	2	6	0	0	1	0
	間質細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節	小肉芽巣	10	36	(10) 7	10	33	11	10	38	8	10	37	(6) 4
ラ氏島	増生，島細胞	0	0	0	0	1	0	0	1	(8) 0	0	4	(7) 0
	好酸性細胞の出現	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
膵臓	萎縮	0	10	5	0	3	5	0	11	(8) 4	0	6	(7) 1
	空胞化，腺房細胞	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	腺房細胞増生	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1
	腺管増生	1	8	1	2	5	1	0	4	1	1	6	0
	脂肪浸潤	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
唾液腺	好塩基化，腺細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	増生，腺上皮	0	12	(10) 3	0	13	5	0	8	4	0	11	4
	嚢胞状増生	0	9	0	0	5	2	0	4	1	0	7	0
皮膚	潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	炎症細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛嚢萎縮	0	2	1	0	3	1	0	3	0	0	2	0

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：ラット，性別：雌，5/6]

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
検査動物数		10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
心臓	線維化	0	2	1	0	7	0	0	7	1	1	4	1
	変性，心筋細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈	石灰沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌	角化亢進	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	(1) 1	0
下垂体	血管拡張	1	22	5	0	19	10	1	(40) 23	5	0	23	4
	色素沈着	0	11	1	0	5	4	2	12	1	0	9	1
	嚢胞	4	12	4	2	19	4	4	21	2	0	15	3
	増生，前葉細胞	1	6	3	0	14	1	0	14	3	0	14	1
副腎	血管拡張	2	8	3	1	9	1	0	13	1	3	13	(7) 1
	腫脹，皮質細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	空胞化，皮質細胞	0	7	3	0	4	3	0	12	2	0	6	0
	細胞変性，皮質	0	2	1	0	5	0	0	2	0	0	4	0
	色素沈着	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	髄質細胞増生	0	6	0	0	2	2	0	5	0	0	5	0
	皮質細胞増生	1	2	0	0	5	0	0	3	0	1	3	0
卵巣	嚢胞	0	2	0	0	2	0	2	1	1	0	3	1
	黄体減少	0	3	2	0	1	6	0	0	0	0	0	0
眼	網膜萎縮	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	白内障	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雌，6／6〕

臓器	病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
		52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
	検査動物数	10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
眼	眼球癆	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
ハーダー腺	腺腔拡張	(0) 0	(1) 1	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
骨髓	色素沈着	0	0	(10) 0	0	0	1	0	1	0	0	1	(7) 0
	肉芽巢	0	1	0	0	1	0	0	3	0	0	3	0
	造血亢進	0	1	3	0	0	4	0	0	4	0	1	2
	組織球症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	顆粒球系造血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓細胞増殖	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
骨	線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	軟骨の変性	0	1	0	4	0	0	0	1	0	0	0	1
	骨硬化症	3	13	0	2	14	1	2	6	1	2	15	0
	外骨症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腹膜	肉芽巢	(1) 0	(1) 1	(0) 0	(1) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 3	(2) 0	(0) 0	(4) 2	(1) 1
	膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪織炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
陰核腺	拡張，腔	0	2	(9) 1	0	1	(14) 2	0	3	0	0	1	0
	色素沈着	0	6	1	0	3	0	0	5	0	0	3	0
	増生，腺上皮	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
その他の臓器	扁平上皮増生，口腔粘膜	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0

(Fisher の直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雄，1／3〕

良性・悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
			52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
			検査動物数			10	37	13	10	39	11	10	44	6
良性	肺	肺泡／細気管支上皮腺腫	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	4	0
	甲状腺	C-細胞腺腫	0	4	3	0	8	2	0	3	0	0	4	1
	上皮小体	腺腫	0	1	(12) 0	0	0	(10) 0	0	(43) 0	0	0	(42) 0	1
	肝臓	肝臓細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0
	胃	乳頭腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	腺腫	0	0	(12) 0	0	0	0	0	0	0	0	0	(6) 1
	空腸	神経鞘腫	0	(36) 0	(12) 0	0	0	1	0	0	(5) 0	0	0	(6) 0
	精巣	間質細胞腫	0	35	8	0	39	9	0	42	5	0	43	4
	ラ氏島	腺腫	0	11	2	0	12	2	0	11	1	0	13	2
		混合腫瘍，良性	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	膵臓	腺腫	0	5	0	0	4	0	0	6	1	0	7	0
	乳腺	線維腺腫	(0) 0	(8) 0	(2) 0	(0) 0	(5) 0	(5) 0	(0) 0	(12) 1	(0) 0	(0) 0	(6) 0	(0) 0
		囊腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	乳頭腫	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	2	0
		毛囊上皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫	0	4	1	0	3	0	0	2	1	0	3	0
		皮膚線維腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管筋腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
皮下	表皮嚢腫	(0) 0	(6) 2	(3) 0	(0) 0	(2) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 1	(4) 0	(1) 0	(5) 0	(1) 0	
	線維腫	0	4	2	0	1	0	0	1	2	0	4	0	
	神経鞘腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変発生分布表 [動物: ラット, 性別: 雄, 2/3]

良性・悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
			52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
		検査動物数	10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
良性	筋肉	神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	腺腫, 前葉	0	18	4	1	10	5	0	22	2	1	14	3
	副腎	腺腫, 皮質	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫	0	6	1	0	8	0	0	2	0	0	7	0
		神経節神経腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
悪性	脳	神経膠細胞腫	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	濾胞上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		C-細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝臓細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	腎臓細胞癌	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	胃	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	回腸	腺癌	0	(36) 0	(11) 0	0	0	(10) 0	0	0	(5) 0	0	1	(6) 0
	精巣上体	悪性線維性組織球腫	(0) 0	(0) 0	(2) 0	(0) 0	(1) 0	(2) 0	(0) 0	(3) 0	(1) 0	(1) 0	(2) 1	(1) 0
		中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	白血病	0	0	3	0	1	1	0	1	1	0	0	0
	ラ氏島	腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	混合腫瘍, 悪性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	腺癌	(0) 0	(8) 0	(2) 0	(0) 0	(5) 0	(5) 0	(0) 0	(12) 1	(0) 0	(0) 0	(6) 0	(0) 0	

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( ): 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変発生分布表 [動物: ラット, 性別: 雄, 3 / 3]

良性・ 悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
			52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
		検査動物数	10	37	13	10	39	11	10	44	6	10	43	7
悪性	皮下	扁平上皮癌	(0) 0	(6) 0	(3) 0	(0) 0	(2) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 0	(4) 0	(1) 0	(5) 1	(1) 0
		間葉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	腺癌, 前葉	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	悪性褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨	骨肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	扁平上皮癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰囊	中皮腫	(0) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0	(1) 1	(2) 2	(0) 0	(1) 1	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(2) 2

(Fisher の直接確率検定法で有意差なし)

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( ) : 検査動物数



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4. 腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雌，1／2〕

良性・悪性	臓器	腫瘍病変 検査動物数	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm		
			52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中
			10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8
良性	脳	顆粒状細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺胞／細気管支上皮腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	甲状腺	濾胞上皮腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		C-細胞腺腫	0	1	1	0	2	0	0	5	0	0	2	0
	肝臓	肝臓細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		胆管細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	血管脂肪腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	直腸	黄色線維腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	0	10	2	2	7	1	3	12	4	1	7	2
	ラ氏島	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	5	(8) 0	0	1	(7) 0
	乳腺	腺腫	0	1	(10) 0	0	2	1	0	5	0	0	1	0
		線維腺腫	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	2	1
	皮膚	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮下	線維腫	(0) 0	(3) 3	(2) 2	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(4) 2	(1) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0
		皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	下垂体	腺腫，前葉	0	24	4	0	17	10	2	(40) 23	4	1	23	3
		中間部腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		漏斗腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	腺腫，皮質	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2	(7) 1
		褐色細胞腫	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表4. 腫瘍性病変発生分布表〔動物：ラット，性別：雌，2/2〕

良性・悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm			200ppm			800ppm			3,200ppm			
			52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	52週	104週	途中	
検査動物数			10	39	11	10	35	15	10	41	9	10	42	8	
良性	卵巣	セルトリ細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		顆粒膜/莢膜細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	腹膜	リンパ管腫	(1) 0	(1) 0	(0) 0	(1) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 0	(2) 0	(0) 0	(4) 1	(1) 0	
	陰核腺	腺腫	0	0	(9) 0	0	1	(14) 0	0	1	0	0	0	0	1
悪性	脳	星細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	肺	肺胞/細気管支上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	(8) 0	0	0	0	
	子宮	腺癌, 内膜	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		子宮内膜肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	白血病	0	1	4	0	0	4	0	0	2	0	2	(7) 1	
	リンパ節	悪性リンパ腫	0	0	(10) 1	0	0	1	0	0	0	0	0	(6) 0	
	膵臓	腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	(8) 1	0	0	(7) 0	
	乳腺	腺癌	0	1	(10) 0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
	皮下	線維肉腫	(0) 0	(3) 0	(2) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(4) 1	(1) 0	(0) 0	(1) 0	(0) 0	
	下垂体	腺癌, 前葉	0	0	(10) 0	0	0	2	0	(40) 0	0	0	0	0	
副腎	腺癌, 皮質	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	(7) 0		
腹膜	平滑筋肉腫	(1) 0	(1) 0	(0) 0	(1) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(3) 0	(2) 0	(0) 0	(4) 1	(1) 0		

(Fisherの直接確率検定法で有意差なし)

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

( )：検査動物数