

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㈱にある。

3) マウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 35)

試験機関：

報告書作成年：1987 年 [GLP 対応]

試験目的：本試験は発がん性試験の用量設定のため実施された。

検体の純度：

供試動物：CD-1 系マウス (ICR 由来)、1 群雌雄各 12 匹

入荷時 21~28 日齢、体重 雄 18~21g、雌 15~20g

投与期間：13 週間

投与方法：検体を 0、500、5000 及び 50000ppm の濃度で粉末飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は、飼料中の検体の均一性及び保存安定性が確保されるように調製、使用された。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

500ppm 群の雌 1 例が、投与 9 週時に死亡した。しかし、この死亡例の剖検では検体投与による変化は観察されなかった。その他に死亡はなく、また、検体投与に関連する一般状態の変化もなかった。

体 重；投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

次表に群別平均体重増加量を示す。50000ppm 群の雌雄において、全投与期間を通じて体重増加量が対照群に比べて低かった。

性別	雄				雌			
	0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
投与量 (ppm)								
増加量 (g 全投与期間)	16.4	15.8	16.5	14.3	11.3	11.7	8.1 \downarrow	9.4
対照群に対する%	-	96	101	87	-	104	72	83

\downarrow : $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較法)

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定した。次表に群別平均総摂餌量を示す。

性別	雄				雌			
	0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
投与量 (ppm)								
総摂餌量 (g 全投与期間)	448	454	456	470	453	423	438	448
対照群に対する%	-	101	102	105	-	93	97	99

わずかな群間差がみられたが、変化に一定の傾向がないことから、投与とは関連しないと判断された。

飼料効率；摂餌量を体重増加量で除して算定した。

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㈱にある。

次表に投与期間中の平均飼料効率を示す。

50000ppm 群の雌雄及び 5000ppm 群の雌で対照群に比べて高値がみられた。

性別	雄				雌			
	0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
投与量 (ppm)								
平均飼料効率	27.3	28.8	27.6	32.8	40.3	36.5	54.2	47.6

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		500	5000	50000
平均検体摂取 量 (mg/kg/日)	雄	69.24	680.4	7510
	雌	80.19	883.2	8825

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	雄			雌			
	500	5000	50000	500	5000	50000	
投与量 (ppm)							
最終体重	98	101	94	100	↓90	95	
脳	相対重量	102	100	105	100	↑109	104
	絶対重量	96	104	↑124	96	90	↑123
肝臓	相対重量	97	103	↑132	96	101	↑130
	絶対重量	94	↑118	101	87	88	114
肺	相対重量	109	↑118	108	86	97	119

↑↓： p<0.05、↑↓： p<0.01 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

50000ppm 群の雌雄において肝臓重量の高値がみられた。それ以外に対照群に比べて有意な変動がみられた項目はいずれも一定の傾向がないことから毒性学的意義はないと判断された。

肉眼的病理検査；全ての動物について剖検を行った。

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

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、以下の臓器及び組織について病理標本作製し、検鏡した。

副腎、腎臓、肝臓、脾臓、骨髓 (塗抹標本)

検体投与に関連する病理組織学的変化はみられなかった。

以上、50000ppm 群において雌雄とも体重増加の抑制がみられたことから、発がん性試験の高用量は 30000ppm が適切であると判断された。

4) イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料No.28)

試験機関：

報告書作成年：1986 年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： ビーグル犬、投与時 6 ヶ月齢（体重 雄 8.0～10.0 kg、雌 6.2～8.5kg）、
1 群雌雄各 4 匹

投与期間： 13 週間

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに封入し、0、80、400 及び 2000mg/kg/日の用量で 13 週間にわたって 1 日 1 回、毎日経口投与した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群及び検体投与群いずれにおいても死亡例はなく、検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重； 投与期間中、全ての動物の体重を毎週 1 回測定した。

雌雄いずれにおいても、投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

摂餌量； 投与期間中、全ての動物の摂餌量を毎週 1 回測定した。

投与期間を通じ、投与群と対照群間で差はみられなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与 7 及び 13 週時に全動物を対象として頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、赤血球形態学的検査、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

雌雄ともに、検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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㈱にある。

性別	検査 時期(週)	雄			雌		
		80	400	2000	80	400	2000
アルカリホス ファターゼ (mg/kg/day)	投与前	144	104	110	123	132	126
	7	↑156	111	↑192	125	150	159
	13	↑156	112	↑223	117	155	183

↑: p<0.05, ↑: p<0.01 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

80 及び 2000mg/kg/day 群の雄で、対照群に対しアルカリホスファターゼが高値を示した。一方、400mg/kg/day 群では、変化が認められなかったことから、80mg/kg/day 群でみられた変化は検体投与の影響ではない可能性が考えられた。

【申請者注】80mg/kg/day 群の雄においては、アルカリホスファターゼが検体投与開始前でも高く、対照群に対する相対値は、検体投与開始前・後を通じ同程度であった。従って、80mg/kg/day 群でみられた変化は検体投与の影響ではないと考えられた。

2000mg/kg/day 群での変化は、雄における統計学的に有意な上昇、雌における経時的な上昇傾向から、検体投与の影響と判断する。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週に、全動物を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全ての動物を対象として以下の臓器重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)を算出した。

脳、甲状腺/上皮小体、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣

対照群に比べ統計学的有意差が認められた臓器を次表に示す。

性別	投与量(mg/kg/day)	雄			雌		
		80	400	2000	80	400	2000
肝臓	絶対重量	94	102	↑129	110	122	↑132
	相対重量	97	98	↑126	101	113	124

↑: p<0.05, ↑: p<0.01 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

2000 mg/kg/day 群の雌雄で、肝臓重量が増加し、検体投与の影響と考えられた。

肉眼的病理検査；全ての動物について剖検を行った。

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

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、以下の臓器及び組織について病理標本作製し、検鏡した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、食道、乳腺、唾液腺、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、

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㈱にある。

十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、骨格筋、皮膚、

認められた主要な変化を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	グリコーゲン沈着								
	極軽度	3	4	0	1	1	0	0	1
	軽度	1	0	4	1	3	4	4	1
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	2
膵臓	腺房細胞萎縮	0	2	0	0	0	1	0	0

(統計処理は非実施)

2000 mg/kg/day 群の雌雄で、肝臓グリコーゲンの沈着の程度が増加し、400 mg/kg/day 群の雄においても程度は弱いものの、同様の変化が認められ、これらは検体投与の影響と考えられた。膵臓においてみられた腺房細胞萎縮は、高用量群においては認められない80 mg/kg/day 群のみの変化であることから、検体投与の影響と考えなかった。

以上の結果から、イヌに対する3ヵ月間経口投与による90日間反復投与毒性試験の影響として、2000mg/kg/day 群で血漿アルカリホスファターゼの増加、肝臓重量の増加、及び400mg/kg/day 以上の群で肝細胞の病理組織学的変化が認められたことから、無毒性量(NOEL)は、80mg/kg/day であると判断された*。

*申請者注：雄の無毒性量(80mg/kg/day)は試験機関と同様に考えるが、400mg/kg/day 以上の群で肝細胞の病理組織学的変化が認められたのは雄のみであるため、雌の無毒性量は400 mg/kg/day であると考えます。

(7) ラットにおける 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 36)

試験機関：

報告書作成年： 1990 年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

開始時約 10 週齢(体重 雄 360~403g、雌 248~280g)、

投与期間： 21 日間

投与方法： 上背部(肩甲骨の部位)を 5×5 cm の範囲で剪毛した。1000mg/kg/day の投与量で検体を少量の蒸留水に混合し、剪毛した皮膚に直接塗布し、塗布部位全体に均一に塗り広げた。塗布部位をガーゼで被覆し、包帯で胴体の周りを巻いて保定し、半閉塞被覆した。対照動物には投与動物と同量の溶媒(蒸留水)を投与した。塗布後約 6 時間で被覆物を除去し、残留した検体は塗布のたびに曝露部位から丁寧に拭き取った。投与頻度は 1 日 1 回、1 週間に 5 日間とした(試験 1、2 日、試験 5~9 日、試験 12~16 日、試験 19~21 日に投与)。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日、詳細な症状観察を投与日に観察した。

一般状態に異常は認められなかった。検体投与に関連する死亡は認められなかった。なお、投与群の雄 1 例の死亡が試験 19 日目の投与前に発見された。死亡前の一般状態に異常は認められなかった。剖検では肝臓の中程度の肥大がみられ、肝臓重量の高値(26.780g、対照群 9.338~12.775g)が認められた。しかし、病理組織学的検査では、中等度の鬱血以外に異常はみられず、この動物の死因は不明であったことから、検体投与の影響によるものではないと考えられる。

皮膚所見；1 日 1 回、検体投与前に皮膚刺激性の有無を観察し、週 1 回、皮膚刺激性の程度を評価した。

検体投与に起因した皮膚刺激性は認められなかった。

体重；投与期間中全動物の体重を毎週測定した(投与期間終了時は絶食後)。

群別平均体重を次表(次頁)に示す。

性別	雄		雌	
	0	1000	0	1000
投与量 (mg/kg/day)	0	1000	0	1000
投与開始時	378.2	379.2	261.4	260.6
投与 1 週時	406.6	407.8	267.0	268.4
投与 2 週時	433.6	428.0	265.4	285.6
投与 3 週時	429.4	417.0	269.8	277.2

検定を実施したが有意差なし)

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㈱にある。

検体投与群の体重推移は、投与期間を通して対照群と比較して差は認められなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎週測定した。

群別平均摂餌量を次表に示す。摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。雌で投与3週に有意な低値が認められたが、投与1及び2週において影響がないこと、減少は軽度であることから、正常範囲の変動であると考えられた。

群別平均摂餌量(g/kg/day)

性別	雄		雌	
投与量 (mg/kg/day)	0	1000	0	1000
投与開始時	82.7	84.5	79.6	80.2
投与1週時	77.9	76.6	72.8	73.4
投与2週時	75.1	73.8	78.5	80.1
投与3週時	70.9	70.4	86.0	↓80.5

↓： $p \leq 0.05$ (t-検定)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

血液学的検査； 投与期間終了後に全動物を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球数、白血球型別百分率

対照群と検体投与群の間に差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同時に採取した血液を用い、以下の項目について測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、グルコース、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

対照群と検体投与群の間に差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

尿検査； 投与3週に採取した尿について以下の項目について検査した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣

対照群と検体投与群の間に差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前及び投与期間終了後に、全生存動物について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する異常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㈱にある。

臓器重量； 投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、腎臓、脾臓、肝臓、精巣上体を含む精巣

対照群に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		
投与量(mg/kg/day)	0	1000		0	1000	
最終体重(g)	402	394	(98)	252	259	(103)
副腎	絶対重量(mg)	794	638 (80) ↓	832	838	(101)
	対体重比	0.0198	0.0163 (82) ↓	0.0330	0.0325	(98)

↓： p<0.05、↓： p<0.01 (t-検定)

表中の()内の数値は対照群を100とした時の相対値

雄の1000mg/kg/day群において、副腎の絶対重量及び対体重比が有意な低値を示したが、雌で同様な変動は認められなかった。背景値と比較した場合、本試験における雄の対照群の副腎実重量が背景データの上限を超えていた。したがって、雄の1000mg/kg/day群の変化は、検体投与の影響ではなく、対照群の高値を反映した変化であると考えられた。以下に背景値との比較表を示す。

雄の副腎重量の比較		動物数	体重(g)	副腎重量(mg)	副腎重量/ 体重(%)
本 試 験	対照群	5	383~431	776~808	0.019~0.021
	1000mg/kg/day群	4	352~435	579~696	0.013~0.018
背景値		30	225~405	350~748	0.015~0.023

雄のその他の臓器重量及び雌の各臓器では対照群と検体投与群の間に差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 全ての動物について剖検を行った。

検体投与の影響と考えられる異常所見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、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、検鏡した。

投与部位皮膚、正常皮膚、肝臓、腎臓、その他肉眼的異常部位

投与部位を含む各臓器に検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

以上の結果から、ラット21日間反復経皮投与毒性試験においてフルトラニル原体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

(省略)

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㈱にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 13 週間混餌投与神経毒性試験

(資料 No. 31)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： Wistar [HsdHanTM:WIST] 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、
投与開始時 6 週齢 (体重 雄 151.2~215.3g、雌 122.9~160.7 g)

投与期間：13 週間

投与方法：被験物質を検体摂取量として 0、62.6、250、1000mg/kg/日となるように検体を飼料に
混和し 13 週間にわたって連続的に自由摂取させた。被験物質を混入した飼料は毎週調製
し、混餌濃度は直近の測定体重に合わせて調整した。

投与量の設定根拠

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡：一般状態および生死を毎日観察した。また、投与開始後 1 週間は毎日、
その後は週 1 回、給餌直後の観察も行った。

死亡はみられなかった。また検体投与による一般状態の変化もみられなかった。

体重変化：投与期間を通じてすべての動物の体重を毎週、FOB 観察時期に測定した。

投与群の体重に検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量および検体摂取量：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、検体摂取量を算出した。

投与群の摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量から算出した実際の検体摂取量を以下に示す。

設定投与量 (mg/kg/day)		62.6	250	1000
平均被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	62.8	250.5	977.8
	雌	66.2	255.8	1024.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

神経行動スクリーニング：投与開始1週間前、投与第2、4、8週、及び13週中の投与終了間近にすべての動物について機能観察総合評価（FOB）および自発運動量の測定を行った。

●機能観察総合評価（FOB）

- ・ ケージ内での観察：姿勢、痙攣、活動性、過剰な発声、歩行、ケージを開けた時の興奮、振戦
- ・ 手持ち観察：ケージからの取り出しやすさ、流涙、流涙の種類、取り扱いやすさ、過剰な発声、流涎、振戦、呼吸、痙攣、立毛、閉眼、被毛状態、眼球突出、その他
- ・ 標準アリーナ内観察：最初の1歩までの時間、歩行、姿勢、常同運動、立ち上がり回数、振戦、旋回、痙攣、
- ・ 用手操作：接近反応、角膜反射、接触反応、聴覚性驚愕反射、テールピンチ、後肢開脚幅、正向反射、握力、縮瞳反射、直腸温(8及び13週のみ)

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。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		0	62.6	250	1000	0	62.6	250	1000
握力後肢(kg)	4週					0.504	0.423	↓0.373	0.409
	13週					0.607	0.577	0.506	↓0.464
握力前肢(kg)	8週	0.435	0.565	↑0.633	0.524				
立ち上がり(回)	4週	8	↓3	5	↓5				
	8週	10	↓6	↓6	↓6				
	13週	8	↓3	7	5				
後肢開脚幅(mm)	2週	38	37	47	48	70	67	61	57
	8週					69	73	60	55
直腸温(°C)	8週					38.6	38.2	38.1	↓37.8
	13週					38.8	38.2	↓38.0	38.1

Dunnet 検定 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↓, $p \leq 0.01$
 網掛けは相関係数の検定のみで有意差あり $p < 0.05$

後肢の握力について、投与13週時に雌の1000mg/kg群で有意な低値(0.464kg)がみられたが、背景データの範囲(0.279kg~0.966kg、3試験の対照群)内であり投与に関連しない変化と考えられた。また、1000mg/kg群の雌雄で立ち上がり回数、後肢開脚幅、直腸温に有意差が見られた観察時点があったが、一貫した変化ではなく、用量との関連性もないことから、偶発的な変化と判断した。

●自発運動量

全動物を対象に各FOB検査と同じ時期に各30分間、2分間隔で自発運動量と移動量をいずれも電子ビーム遮断センサーを用いて測定した。運動量は全運動量(静的及び動的な動きを含めた緩急全ての遮断数)、及び移動運動量(位置の変化による遮断回数)を測定した。

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㈱にある。

自発運動量

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	62.6	250	1000	0	62.6	250	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
全運 動量	投与2週;間隔3(4-6分)					99	89	98	↓75
	投与2週;間隔14(26-28分)	61	34	↓17	43				
	投与2週;間隔15(28-30分)	89	↓30	↓25	↓29				
	投与2週累積	1270	1117	1101	↓1042				
	投与4週;間隔7(12-14分)					79	↓38	71	71
	投与4週;間隔8(14-16分)					86	↓42	58	82
	投与8週;間隔4(6-8分)	104	↓77	94	85				
	投与8週;間隔11(20-22分)	83	56	82	↓43				
	投与8週;間隔14(26-28分)	79	↓33	47	50				
	投与8週累積	1357	↓1011	1245	↓1071				
移動 運 動 量	投与2週;間隔13(24-26分)	13	7	2	2				
	投与2週;間隔14(26-28分)	6	2	0	1				
	投与2週;間隔15(28-30分)	21	↓2	↓3	↓0				
	投与2週累積	320	273	278	251				
	投与4週;間隔8(14-16分)					27	↓4	↓2	18
	投与4週;間隔13(24-26分)					9	2	2	↓0
	投与8週;間隔10(18-20分)					18	9	8	7

Dunnet 検定または Wilcoxon 検定 ↑↓; p≤0.05 ↓; p≤0.01, ↓↓; p≤0.001
網掛けは相関係数の検定のみで有意差あり p<0.05

対照群との統計学的有意差を伴った変動が散見されたが、いずれも一貫した変化ではなく、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

眼科学的検査：投与開始前全動物について、投与12週時に対照群と2000mg/kg群の全例を対象に散瞳下で検査した。

被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

剖検および固定：投与終了時に各群の半数を一般病理組織学的検査に残りの半数を神経病理組織学的検査に供した。

●一般病理組織学的検査用動物；

動物番号の若い順に5例をインフルランの深麻酔下で放血致死させ剖検した。これらの動物の以下の臓器は採取し固定したがその後の病理組織学的検査は行なわなかった。

副腎、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼、骨髄及び膝関節を含む大腿骨、頭部、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、主気管支を含む肺、下顎リンパ節、腸管膜リンパ節、視神経、卵巣、パイエル板、膝窩リンパ節、前立腺、直腸、坐骨神経、精囊、脊髄(頸部、腰部、胸部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣及び精巣上部、胸腺、副甲状腺を含む甲状腺、気管、気管分岐部、膀胱、頸部

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㈱にある。

を含む子宮、膣、病変部

●神経病理組織学的検査用動物；

動物番号の多い5例は、バルビタールの腹腔内投与による深麻酔下で *in situ* で50% Karnovsky 液を用いて灌流固定した。灌流後、肉眼的に観察し、特に頭蓋腔、脳及び脊髄の外表面も観察した。以下の神経組織について採取しHE染色標本作製した。

嗅球、前脳（海馬を含む）、尾状核、視床下部／視床、中脳、橋、小脳、髄質、脊髄全体（C4レベルの膨大を含む）、頸部後根神経節、腰部後根神経節、三叉神経節、網膜を含む眼、視神経、近位及び遠位坐骨神経、腓腹神経、近位及び遠位脛骨神経、前脛骨筋（左側）、腓腹筋（左側）、肉眼的病理病変。

また、下線の組織はエポキシ樹脂包埋及びトルイジンブルー染色も行った。病理組織学的検査は高投与群及び対照群のみ実施した。

剖検では、死亡例を含め肉眼的病変は観察されなかった。

また、病理組織学的検査では、中枢または末梢神経系組織、網膜および視神経を含む眼球または骨格筋に被験物質関連の変化は観察されなかった。

脳重量；投与終了時に還流固定を行った全群の5例は固定後に脳を摘出し、重量測定した。

雌雄の最終体重、脳重量および相対重量には有意差はなく、対照群と投与群は同程度であると考えられた。

以上、原体のラットに対する13週間混餌投与による神経毒性試験における影響として、1000mg/kg体重の用量においても、動物に変化はみられず、神経行動学的検査、神経病理学的検査のいずれにおいても、検体投与に関連した変化はみられなかった。したがって、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも1000mg/kg体重（雄：977.8 mg/kg/日、雌：1024.0 mg/kg/日）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㈱にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

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㈱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㈱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㈱にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌにおける104週間慢性毒性試験

(資料No. 12)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、開始時6ヶ月齢（体重 雄6.0～7.0kg、雌5.5～6.2kg）、
1群雌雄各6頭

投与期間：104週間

投与方法：検体を0、50、250及び1250 mg/kg/dayになるようにゼラチンカプセル中に充填し、1日1回104週間にわたって強制経口投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

250 mg/kg以上の群で投与開始15ヶ月頃から嘔吐、流涎及び軟便が散見され1250 mg/kgでやや顕著であった。その他の特異的な症状はみられず、また死亡例もみられなかった。

体重変化；投与開始から週1回すべての動物の体重を測定した。

投与開始80週から104週時までの群別平均体重を3週間間隔で次表に示す。

1250 mg/kg群において雄は82週、雌は81週から体重の減少がみられた。

(単位：kg)

性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0	50	250	1250	0	50	250	1250
投与80週時	12.02	11.97	12.00	11.95	11.22	11.20	11.20	11.18
投与83週時	12.07	12.02	12.03	11.87	11.23	11.22	11.20	11.07
投与86週時	12.08	12.03	12.07	11.83	11.23	11.22	11.20	11.02
投与89週時	12.10	12.05	12.07	11.78	11.25	11.23	11.23	↓10.90
投与92週時	12.13	12.10	12.12	↓11.65	11.27	11.25	11.25	↓10.78
投与95週時	12.18	12.13	12.15	↓11.57	11.28	11.28	11.27	↓10.68
投与98週時	12.20	12.15	12.17	↓11.50	11.33	11.32	11.28	↓10.55
投与101週時	12.23	12.18	12.20	↓11.35	11.33	11.33	11.30	↓10.47
投与104週時	12.25	12.22	12.20	↓11.27	11.35	11.33	11.30	↓10.40

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

摂餌量及び飲水量；全動物の摂餌量を毎日測定した。また、飲水量は週1回測定した。

1250 mg/kg 群において、雄では79週以降、雌では74週以降に摂餌量の低下が散発的にみられた。飲水量は投与期間を通じて正常範囲内の値であった。

体温及び脈拍数；全動物の体温と脈拍数を投与開始前日及び投与開始後1週間毎に定時に測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

心電図；投与開始前及び投与期間の終了時に対照群、250 mg/kg 群及び1250 mg/kg 群の全動物を対象に検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前日と投与終了時の2回、対照群及び1250 mg/kg 群の全動物を対象に検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

精子及び膣内容塗抹検査；精子検査を行い、精子生存数、pH、活力及び異常精子数を観察した。雌では膣内容塗抹検査を行い発情周期及び出血時のスメア観察を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前日、投与45日、3、6、12、18及び24ヶ月時に全動物を対象として頸静脈より採取した血液について赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、網赤血球数、白血球像及びプロトロンビン時間について測定した。また赤血球抵抗試験は12、18及び24ヶ月時に実施した。

すべての投与群において、いずれの検査項目についても投与による変化は認められなかった。

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血清を分離し、トランスアミナーゼ (GOT、GPT)、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、コリンエステラーゼ、 γ -GTP、尿素窒素、総コレステロール、血糖、総ビリルビン、クレアチニン、トリグリセライド、総タンパク質、A/G、タンパク質分画、 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- について検査した。またBSP及びPSP排泄試験を24ヶ月時に実施した。

すべての投与群において、いずれの検査項目についても検体投与による変化は認められなかった。

尿検査及び糞便潜血検査；投与開始前日、投与45日、3、6、12、18及び24ヶ月時に全動物から尿を採取し、尿量、pH、潜血、ケトン体、タンパク質、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、比重、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 及び尿沈渣について検査した。また同時期に糞便潜血検査を実施した。

尿検査、糞便潜血検査とも、すべての投与群において、いずれの検査項目についても検体投与に伴う変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

臓器重量；全動物を対象として、脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓及び精巣（卵巣）の重量を測定し（絶対重量）、また臓器体重比（相対重量）を算出した。

対照群に比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/day)	50	250	1250	50	250
最終体重	100	100	↓92	100	100	↓92
脳 相対重量	102	100	↑109	99	102	↑109
心臓 相対重量	102	99	↑110	101	99	↑110
副腎 相対重量	101	98	107	98	100	↑110

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

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

すべての投与群において、絶対重量の変化はいずれの臓器にも認められなかった。一方、1250 mg/kg 群の雌雄では、全臓器において体重減少に伴った相対重量の増加あるいは増加傾向が認められた。

肉眼的病理検査；24 ヶ月時に全動物を剖検し、肉眼的に認められる臓器及び組織の異常の有無を検索した。

主要な肉眼的病理変化を次表に示す。

性別	変化	投与量 (mg/kg/day)			
		0	50	250	1250
雄	十二指腸の充血	0/6	0/6	0/6	2/6
	空腸の充血	0/6	0/6	0/6	2/6
	回腸の充血	0/6	0/6	0/6	1/6
雌	十二指腸の充血	0/6	0/6	0/6	1/6
	十二指腸及び空腸の充血	0/6	0/6	0/6	2/6
	空腸の充血	0/6	0/6	0/6	1/6

表中の数値は、陽性動物数/検査動物数を示す。

(統計処理は非実施)

1250 mg/kg/day 群の雌雄に十二指腸、空腸及び回腸の充血が認められた。他の投与群には異常は認められなかった。

病理組織学的検査；24 ヶ月時に全動物を対象として、重量を測定した臓器の他、眼球、顎下腺、顎下リンパ節、耳下腺、腹部大動脈、胸腺、脾臓、前立腺、子宮、膀胱、腸間膜リンパ節、皮膚、胃、小腸、大腸及び骨髄について病理組織学的検査を実施した。

主要な病理組織学的変化を次表に示す。

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㈱にある。

性別	組織	変化	検査動物数	投与量 (mg/kg/day)													
				0			50			250			1250				
				-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+		
雄	脾臓	ヘモジデリン沈着	6	0	5	1	0	6	0	3	1	2	1	5	0		
	精巣	精子形成低下	6	6	0	0	6	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0
	甲状腺	傍濾胞上皮増生 リンパ球浸潤	6	6	0	0	6	0	0	5	1	0	6	0	0		
				5	1	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0		
	胸腺	萎縮	6	1	5	0	5	1	0	3	3	0	5	1	0		
	肺	うっ血	6	6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0		
	骨髄	脂肪髄*	6	[3]			[1]			[0]			[2]				
雌	脾臓	ヘモジデリン沈着	6	0	6	0	2	4	0	2	4	0	6	0	0		
	卵巣	濾胞のう胞 卵胞濾胞	6	4	2	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0		
				6	0	0	4	0	2	6	0	0	6	0	0		
	子宮	内膜増生	6	6	0	0	6	0	0	4	2	0	6	0	0		
	下垂体	小肉芽	6	6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0		
	甲状腺	リンパ球浸潤	6	6	0	0	6	0	0	5	1	0	6	0	0		
	胸腺	萎縮	6	6	0	0	4	2	0	2	1	3	2	3	1		
骨髄	脂肪髄*	6	[2]			[6]			[3]			[4]					

- : なし、± : 軽度、+ : 中等度、

(統計処理は非実施)

*: 骨髄の脂肪髄のみについては、程度を示さず出現動物数のみ示した。

脾のヘモジデリン沈着、卵巣濾胞のう胞、胸腺萎縮及び脂肪髄等の自然発生病変及び加齢性変化が散見されたが、検体投与によると考えられる変化は観察されなかった。

以上の結果から、イヌに対する2年間反復経口投与による2年間慢性毒性試験における影響として、250 mg/kg以上の群では嘔吐、流涎、軟便等の症状が、1250 mg/kg群ではさらに体重、摂餌量の低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg/日と判断された。

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㈱にある。

2) ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 11)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、4週齢（体重 雄 80～90g、雌 65～75g）で購入し、9日間検疫・順化後に試験に供した。

群構成

投与量 (ppm)	投与 3ヶ月時 屠殺対象動物	投与 12ヶ月時 屠殺対象動物	投与 24ヶ月時 最終屠殺 対象動物	合計
0 (対照)	雌雄各 6 匹	雌雄各 10 匹	雌雄各 50 匹	雌雄各 66 匹
40	雌雄各 6 匹	雌雄各 10 匹	雌雄各 50 匹	雌雄各 66 匹
200	雌雄各 6 匹	雌雄各 10 匹	雌雄各 50 匹	雌雄各 66 匹
2000	雌雄各 6 匹	雌雄各 10 匹	雌雄各 50 匹	雌雄各 66 匹
10000	雌雄各 6 匹	雌雄各 10 匹	雌雄各 50 匹	雌雄各 66 匹

投与期間：24ヶ月

投与方法：検体を0、40、200、2000及び10000 ppm含有した固型飼料を約12週間毎に調製し、24ヶ月間随時摂食させた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全投与期間を通じて検体投与に伴う異常所見は認められなかった。

投与24ヶ月時最終屠殺対象動物における死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	40	200	2000	10000
死亡率 (%)	雄	58	48	62	62	56
	雌	48	48	60	56	52

(χ^2 検定で有意差なし)

検体投与による死亡率の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始から13週時までは週1回、その後は2週に1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。

次表（次頁）に投与13、52及び104週時の群別平均体重を示す。

雄では投与期間の前半において対照群に比べ10000 ppm群で体重増加抑制がみられたが、以後は回復し、投与24ヶ月時には体重の変化は特に認められなかった。一方、雌では全投与期間を通じて検体投与による体重の変化は特に認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

群別平均体重 (g)

投与量 (ppm)		0	40	200	2000	10000
雄	投与 13 週	509.47	517.51	526.85	515.15	492.70
	投与 52 週	715.19	↑756.34	↑754.26	↑754.94	718.69
	投与 104 週	812.01	887.47	818.74	841.25	789.98
雌	投与 13 週	308.27	↑318.27	313.94	↑318.07	313.77
	投与 52 週	465.86	490.32	482.66	483.67	472.29
	投与 104 週	580.49	606.26	616.45	657.25	631.10

↑ : p<0.05 (Student 又は Welch の t 検定)

摂餌量及び飼料効率；投与開始から 13 週時までは週 1 回、その後は 2 週に 1 回の頻度で全生存動物の摂餌量を測定した。また、投与開始から 13 週時までの期間は飼料効率（体重増加量÷摂餌量）も算出した。

検体投与群において、投与期間の前期には雌雄に、同中期には雄に一時的に摂餌量の増加がみられたが、用量相関性のある一定の傾向は認められなかった。また、飼料効率について検体投与による変動は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与群 (ppm)		40	200	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.8	8.7	86.9	460.5
	雌	2.1	10.0	103.1	535.8

臓器中の検体濃度分析；投与 24 ヶ月時計画屠殺動物の肝臓、腎臓及び腹腔内脂肪中の検体（フルトラニル）濃度を測定した。結果を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
肝臓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腎臓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪	-	-	-	0.18	0.58	-	-	-	0.24	0.66

-: 検出限界 (0.05ppm) 未満

検体は 2000 ppm 以上の群の脂肪組織中に検出され、その濃度は 2000 ppm 群で約 0.2 ppm、10000 ppm 群で約 0.6 ppm であった。

血液学的検査；投与 3 及び 12 ヶ月時の全計画屠殺対象動物、投与 6 及び 18 ヶ月時の検査動物の各群雌雄 10 匹、24 ヶ月時の全生存動物、ならびに切迫屠殺した動物（可能な限り）を対象として鎖骨下静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、ヘマトクリット値及び白血球百分率を測定した。また、これらの値から平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を算出した。また、ギムザ染色し

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㈱にある。

た血液塗抹標本を作製し、血液像（白血球百分率）を検査した。

対照群に比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

MCHの軽度減少が3及び6ヶ月時の10000 ppm群の雌及び18ヶ月時の2000 ppm及び10000 ppm群の雌で認められた。その他の検査項目でみられた変化は、一過性あるいは生理的範囲内の変動と考えられた。

血液学的検査の結果表

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		40	200	2000	10000	40	200	2000	10000	
赤血球数	投与6ヶ月時	100	104	102	102	101	105	↑107	105	
白血球数	投与3ヶ月時	68	78	68	75	↓74	91	82	99	
	投与6ヶ月時	96	91	↑123	102	106	104	88	92	
ヘマトクリット値	投与18ヶ月時	91	94	97	96	92	96	↓90	↓91	
ヘモグロビン濃度	投与18ヶ月時	93	94	99	100	93	96	↓88	↓91	
血小板数	投与6ヶ月時	101	108	101	↑114	103	109	102	↑114	
	投与12ヶ月時	94	94	98	↓81	105	99	96	114	
MCV	投与3ヶ月時	98	100	101	96	98	100	↓97	↓95	
MCH	投与3ヶ月時	99	98	98	98	99	99	97	↓96	
	投与6ヶ月時	102	99	103	100	93	93	93	↓91	
	投与18ヶ月時	101	98	107	↑104	100	100	↓96	↓96	
MCHC	投与18ヶ月時	101	99	102	↑104	101	100	98	100	
白血球百分率 (%)	好中球 (seg.)	投与6ヶ月時	145	91	74	↑143	80	111	155	76
		投与18ヶ月時	99	138	↑138	108	114	119	123	115
		投与24ヶ月時	94	110	↑131	114	98	↓58	↓72	84
	好中球 (stab.)	投与18ヶ月時	75	38	25	113	55	↓20	↓15	↓15
	好酸球	投与12ヶ月時	250	↑300	250	100	120	90	130	120
	リンパ球	投与6ヶ月時	95	102	104	↓93	101	99	94	102
		投与18ヶ月時	100	90	↓91	96	98	98	95	100
		投与24ヶ月時	103	97	89	97	102	↑135	↑123	109
	単球	投与3ヶ月時	56	119	67	↓37	59	88	100	↓24
投与18ヶ月時		320	320	120	↑480	77	65	52	↓19	
投与24ヶ月時		33	40	7	13	-	-	-	-	

-: 対照群値が0のため算定不能。

↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01, ↑↑↓: p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

血液生化学的検査；血液学的検査と同じ動物を対象に得られた血清について、トランスアミナーゼ (GOT、GPT)、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、血糖、総コレステロール、Ca²⁺、無機リン、尿酸、総ビリルビン、総タンパク質、アルブミン、A/G比、Na⁺、K⁺及びCl⁻について検査した。

対照群に比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

総コレステロールの軽度減少が10000 ppm群の雌で投与24ヶ月時にみられ、検体投与による影響と考えられた。その他の検査項目でみられた変化は、用量相関性に乏しく、偶発的又は生理的範囲内の変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

血液生化学的検査の結果表

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	200	2000	10000	40	200	2000	10000
GOT	投与 3 ヶ月時	100	106	90	99	↓69	89	83	↓67
	投与 6 ヶ月時	106	86	95	92	112	95	79	↓68
	投与 24 ヶ月時	100	114	102	↓81	122	88	101	87
GPT	投与 3 ヶ月時	94	108	89	131	↓40	85	70	51
	投与 6 ヶ月時	98	87	84	112	113	92	76	↓53
	投与 18 ヶ月時	72	399	93	↓59	122	124	124	91
尿素窒素	投与 6 ヶ月時	↓88	99	103	109	99	103	95	94
	投与 24 ヶ月時	119	108	106	↑195	111	92	↓80	88
総コレステロール	投与 24 ヶ月時	92	92	81	98	103	89	90	↓75
Ca ²⁺	投与 24 ヶ月時	101	103	↑103	↑107	99	101	106	98
無機リン	投与 6 ヶ月時	97	↓91	95	97	↓90	92	↓91	97
	投与 24 ヶ月時	106	101	108	↑125	99	95	100	93
尿酸	投与 12 ヶ月時	106	99	92	98	96	↓86	92	104
総タンパク質	投与 3 ヶ月時	99	102	101	↑108	93	94	100	103
	投与 6 ヶ月時	99	95	↓94	98	98	104	105	103
	投与 12 ヶ月時	100	101	103	105	98	99	98	↑108
アルブミン	投与 3 ヶ月時	99	100	100	↑108	93	↓90	95	101
	投与 24 ヶ月時	105	↑113	↑114	111	91	100	100	97
A/G 比	投与 3 ヶ月時	100	95	99	100	101	↓88	↓86	93
	投与 6 ヶ月時	108	100	107	↑112	101	103	93	90
	投与 12 ヶ月時	94	96	92	93	104	↑117	101	100
	投与 24 ヶ月時	108	126	124	125	98	108	↑117	↑114
Na ⁺	投与 3 ヶ月時	↑108	↑110	104	↑107	99	106	↑105	101
	投与 12 ヶ月時	100	100	100	100	100	100	101	↓99
	投与 18 ヶ月時	↑104	↑104	↑105	↑103	101	↑102	101	101
	投与 24 ヶ月時	100	99	100	↑101	100	100	100	100
K ⁺	投与 12 ヶ月時	101	98	98	97	97	↓91	98	102
	投与 24 ヶ月時	104	99	99	101	105	103	101	↑107
Cl ⁻	投与 6 ヶ月時	98	101	98	97	99	↓97	↓97	↓96
	投与 12 ヶ月時	↓96	↓97	↓96	↓96	100	98	98	↓96
	投与 18 ヶ月時	101	103	100	99	102	↑104	101	101
総ビリルビン	投与 18 ヶ月時	79	139	↓45	115	88	126	118	218
	投与 24 ヶ月時	69	66	62	83	80	↓60	↓60	↓44

↑↓:p<0.05, ↑↑:p<0.01, ↓↓:p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

尿検査；血液学的検査と同じ動物を対象として、pH、蛋白質、糖、ウロビリノーゲン及び尿沈渣について検査した。

対照群に比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

各検査項目において散見された変化はいずれも一過性で、偶発的又は生理的範囲内の変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

尿検査の結果表；群別平均値

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
pH	投与 6 ヶ月時	7.6	7.3	↓6.7	7.6	7.5	6.8	6.4	6.8	5.9	6.1
	投与 18 ヶ月時	7.9	7.7	↓7.0	↓6.5	↓6.8	7.0	7.0	7.5	7.5	7.3
蛋白質	投与 6 ヶ月時	2.3	2.8	↑3.0	2.6	2.9	2.1	2.3	2.1	2.0	2.6
糖	投与 6 ヶ月時	0.0	0.1	↑0.8	0.2	0.0	0.0	0.2	0.4	0.0	0.1
ウビリノゲン	投与 24 ヶ月時	0.14	0.31	0.15	0.19	0.14	0.68	0.73	↓0.37	0.51	0.60
尿沈渣											
上皮細胞	投与 24 ヶ月時	0/21	↑5/26	1/19	↑5/20	2/23	0/25	0/25	1/20	3/22	0/24
顆粒	投与 12 ヶ月時	1/10	↑5/9	4/10	0/10	2/9	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
	投与 24 ヶ月時	5/21	↑16/26	7/19	↑11/20	11/23	3/25	2/25	2/20	2/22	1/24
赤血球	投与 12 ヶ月時	4/10	↓0/9	5/10	↓0/10	4/9	1/10	0/10	0/10	3/10	1/10
蔘酸カルシウム	投与 18 ヶ月時	7/10	↓2/10	↓1/10	3/10	↓1/10	0/10	2/10	↑4/10	↑7/10	0/10

↑↓:p<0.05, ↑↓:p<0.01 (Mann-Whitney の U 検定。但し、尿沈渣は χ^2 検定)

蛋白質及び糖は次のように数値化して表中に示した。

蛋白 : negative=0, 30mg/dL=1, 100mg/dL=2, \geq 300mg/dL=3

糖 : negative=0, trace=1, 0.25g/dL=2, 0.5g/dL=3, \geq 1g/dL=4

ウビリノゲンの単位 : Ehlich Unit

尿沈渣は[陽性動物数/検査動物数]を表中に示した。

臓器重量;投与 3 及び 12 ヶ月時の計画屠殺動物と 24 ヶ月時の全生存動物及び可能な限り切迫屠殺した動物を対象として、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、相対重量として対体重比及び対脳重比を算出した。

対照群に比べ統計学的有意差がみられた項目を次表 (次頁) に示す。

肝臓において絶対重量の増加が 10000 ppm 群の雌で投与期間を通じてみられ、また、対体重比及び対脳重比の増加が 10000 ppm 群の雌雄で散発的に認められた。腎臓の対体重比の増加が 10000 ppm 群の雄で認められた。その他の臓器において検体の影響によると思われる変化はみられなかった。

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㈱にある。

臓器重量の結果表

性別			雄				雌			
投与量 (ppm)			40	200	2000	10000	40	200	2000	10000
脳	絶対重量	投与 3 ヶ月時	↓95	↓96	97	↓94	102	103	103	103
	対体重比	投与 24 ヶ月時	95	99	99	108	95	↓78	83	85
下垂体	絶対重量	投与 3 ヶ月時	↓82	↓84	↓84	↓79	112	145	116	↑133
	対体重比	投与 3 ヶ月時	↓87	90	93	↓91	108	138	107	124
	対脳重比	投与 3 ヶ月時	87	88	86	↓84	109	142	113	↑130
甲状腺	絶対重量	投与 3 ヶ月時	↓73	↓73	86	79	108	105	108	127
	対体重比	投与 12 ヶ月時	↓81	114	82	101	98	100	114	95
		投与 24 ヶ月時	83	89	91	102	121	↓80	91	90
対脳重比	投与 3 ヶ月時	↓77	↓77	89	83	106	103	105	124	
胸腺	絶対重量	投与 3 ヶ月時	80	75	↓72	↓73	112	107	110	99
肺	絶対重量	投与 3 ヶ月時	94	90	↓89	95	99	101	96	103
	対体重比	投与 24 ヶ月時	93	96	94	111	96	↓81	↓82	86
心臓	絶対重量	投与 3 ヶ月時	93	91	↓84	93	108	102	108	↑113
		投与 24 ヶ月時	99	97	95	104	108	↑113	↑111	103
	対脳重比	投与 3 ヶ月時	99	95	↓87	99	106	100	105	110
		投与 24 ヶ月時	98	99	94	103	108	↑114	↑111	105
肝臓	絶対重量	投与 3 ヶ月時	94	89	89	97	94	100	103	↑118
		投与 12 ヶ月時	109	105	101	99	98	95	98	↑116
		投与 24 ヶ月時	98	98	95	105	107	114	110	↑118
	対体重比	投与 3 ヶ月時	99	95	99	↑112	↓91	93	96	↑110
		投与 12 ヶ月時	94	95	95	100	95	101	99	↑110
		投与 24 ヶ月時	94	99	95	↑114	105	98	97	106
対脳重比	投与 3 ヶ月時	99	93	92	103	92	97	100	↑115	
	投与 24 ヶ月時	97	100	95	104	108	116	110	↑119	
副腎	絶対重量	投与 3 ヶ月時	↓85	94	94	92	93	91	102	104
	対脳重比	投与 3 ヶ月時	89	98	97	97	91	↓89	99	102
脾臓	絶対重量	投与 3 ヶ月時	↓88	↓82	↓76	↓74	103	111	114	110
	対体重比	投与 3 ヶ月時	94	↓88	↓84	↓85	100	103	105	103
	対脳重比	投与 3 ヶ月時	93	86	↓78	↓79	101	108	110	107
腎臓	対体重比	投与 3 ヶ月時	103	99	99	↑108	100	98	104	102
		投与 12 ヶ月時	95	96	↓92	101	92	105	125	99
		投与 24 ヶ月時	95	93	93	↑128	98	81	89	89
卵巣	対体重比	投与 12 ヶ月時	/	/	/	/	↓75	92	95	81
		投与 24 ヶ月時	/	/	/	/	↓74	74	77	101

↑↓:p<0.05, ↑↓:p<0.01, ↓:p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

肉眼的病理検査； 投与 3 及び 12 ヶ月時の全計画屠殺動物と 24 ヶ月時の全生存動物、切迫屠殺動物及び試験中に死亡した全動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

主な変化を次表（次頁）に示す。

種々の変化が対照群及び検体投与群にみられたが、いずれの変化も検体投与とは関連のないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

肉眼的病理検査の結果表；

投与 12 ヶ月時計画屠殺動物の主な変化										
性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
肝臓の黄色変	0/10	2/9	2/10	1/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	2/10
前立腺の腫大	5/10	6/9	8/10	8/10	8/10	-	-	-	-	-
投与 24 ヶ月時計画屠殺動物の主な変化										
性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
肝臓の黄色変	10/21	11/26	7/19	3/19	11/22	11/26	12/26	13/20	10/22	8/24
腎臓表面の粗造	9/21	8/26	5/19	2/19	10/22	1/26	0/26	0/20	0/22	0/24

表中の数字は[陽性動物数/検査動物数]を示す。

病理組織学的検査；剖検を実施した動物を対象として、重量を測定した臓器の他、気管、胃、小腸、大腸、大腿骨、骨髄、腸間膜リンパ節、鼠径リンパ節、顎下リンパ節、脾臓、顎下腺、前立腺、精囊、子宮、膀胱、筋肉、眼球、皮膚、乳腺及び肉眼的異常部位を摘出し、病理組織学的検査を実施した。

非腫瘍性病変について、検体投与に関連すると考えられた所見を表 1 に示す。また、統計学的有意差のみられた非腫瘍性変化について、表 2. 1~3. 3 に表示する。腫瘍性病変の発生状況を表 4. 1~6 に示す。また、腫瘍保有動物のまとめを表 7 に示す。なお、腫瘍分類に関する申請者コメントを表 4. 1 の前に掲載した。

<非腫瘍性病変>

肝臓の空胞変性の発生頻度が 10000 ppm 群の雌の 3 及び 24 ヶ月時に増加し、また、同群の 12 ヶ月時に腎症が早期に誘発される傾向が認められた。さらに、2000 ppm 以上の群の雄で脾臓の細胞成分の減少、また、2000 ppm 以上の群の雌で脾臓の細網細胞の増生がそれぞれ 24 ヶ月時に認められた。その他の臓器で検体投与に関連する非腫瘍性病変は観察されなかった。

<腫瘍性病変>

雌雄における下垂体の嫌色素性腺腫及び腺癌、雄における副腎神経芽腫、褐色細胞腫、また、雌における乳腺線維腺腫や腺癌等の腫瘍性病変が比較的多くみられたが、いずれの場合も発生率と投与量との間に相関性は認められなかった。

以上の結果から、ラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、2000 ppm 以上の群において、MCH の減少、脾臓の細胞成分の減少及び細網細胞の増生が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 8.7 mg/kg/日、雌 10.0 mg/kg/日) であると判断された。また、発がん性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

フルトラニル：ラット 24 ヶ月間慢性毒性・発がん性併合試験の病理組織学的病変の発生頻度

- 表 1. 検体投与に関連すると考えられた非腫瘍性病変の発生頻度
- 表 2.1 非腫瘍性病変の発生頻度<3 ヶ月間投与終了後計画殺動物>
- 表 2.2 非腫瘍性病変の発生頻度<12 ヶ月間投与終了後計画殺動物>
- 表 2.3 非腫瘍性病変の発生頻度<24 ヶ月間投与終了後計画殺動物>
- 表 3.1 非腫瘍性病変の発生頻度<1~12 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>
- 表 3.2 非腫瘍性病変の発生頻度<13~18 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>
- 表 3.3 非腫瘍性病変の発生頻度<19~24 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>
- 表 4.1 腫瘍性病変の発生頻度<3 ヶ月間投与終了後計画殺動物>
- 表 4.2 腫瘍性病変の発生頻度<12 ヶ月間投与終了後計画殺動物>
- 表 4.3 腫瘍性病変の発生頻度<24 ヶ月間投与終了後計画殺動物>
- 表 5.1 腫瘍性病変の発生頻度<1~12 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>
- 表 5.2 腫瘍性病変の発生頻度<13~18 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>
- 表 5.3 腫瘍性病変の発生頻度<19~24 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>
- 表 6 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>
- 表 7 腫瘍保有動物のまとめ (申請者作成)

表 1. 検体投与に関連すると考えられた非腫瘍性病変の発生頻度

臓器・病変 および検査動物	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
肝：空胞変性										
3ヶ月後計画殺 (N=)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0	0	1	0	0	0	0	1	2	↑ 4
24ヶ月後計画殺 (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
	13	11	7	10	12	20	20	19	21	↑ 21 ^{b)}
脾：細胞成分減少										
24ヶ月後計画殺 (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
	1	4	3	↑ 6	↑ 6	4	5	1	3	6
脾：細網細胞増殖 ^{a)}										
24ヶ月後計画殺 (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
	0	0	0	0	1	0	2	2	↑ 4	↑ 6
腎：腎症										
12ヶ月後計画殺 (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
	7	5	9	9	8	2	4	5	5	↑ 8
24ヶ月後計画殺 (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
	21	26	18	↓ 18 ^{b)}	22	22	22	13	19	19

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

↑↓ : p<0.05 (Armitage の χ^2 検定)

a) 申請者注：原報の表中では reticulocyte と記載されているが、本文記載から、正しくは reticular cell と考えられるため、本抄録中では細網細胞と記載する。

b) 申請者注：頻度自体は対照群と大差ないが、各個体の所見グレード（程度）が対照群とは異なる分布を示すため、統計学的な有意差がみられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2.1 非腫瘍性病変の発生頻度<3ヶ月間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
肝臓： (N=)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
白血球浸潤	3	3	1	3	2	5	3	↓ 1	↓ 1	4
心臓： (N=)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
白血球浸潤	0	↑ 4	↑ 3	1	2	0	0	1	0	0
腎臓： (N=)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
尿細管再生	4	1	↓ 0	1	2	0	0	0	1	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

↑↓ : p<0.05 (Armitage の χ^2 検定)

表 2.2 非腫瘍性病変の発生頻度 <12ヶ月間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脾臓： (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
空胞変性	4	↓ 0	2	3	4	3	0	1	2	3
線維化	0	1	↑ 4	↑ 5	3	0	0	1	2	0
肝臓： (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
白血球浸潤	1	0	0	1	0	0	1	↑ 6	3	0
脾臓： (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
色素沈着	4	5	7	↑ 9	5	7	9	10	10	↑ 10
リンパ節 (腸管膜) (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
リンパ節炎	9	↓ 5	6	4	8	9	9	7	7	9
副腎： (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
出血性壊死	1	0	0	0	0	4	5	↑ 7	4	5
前立腺： (N=)	10	9	10	10	9					
腺管拡張	7	6	8	↑ 10	↑ 9					

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

↑↓ : p<0.05、↑ : p<0.01 (Armitage の χ^2 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2.3 非腫瘍性病変の発生頻度 <24 ヶ月間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脳： (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
脳室拡張	4	↓ 0	1	2	↓ 0	8	8	3	6	5
肺： (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
出血	4	4	5	5	2	1	1	↑ 6	2	4
無気肺	8	↑ 23	15	15	↑ 19	19	20	16	19	19
膵臓： (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
空胞変性	17	15	↓ 9	11	12	10	8	9	10	11
肝臓： (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
類洞拡張	2	4	2	3	1	1	2	↑ 5	↑ 8	5
脾臓： (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
色素沈着	0	0	0	1	1	12	12	↓ 3	7	8
副腎： (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
皮質細胞空胞変性	8	15	8	7	9	0	↑ 7	2	↑ 4	1
皮質細胞腫脹	7	8	4	2	7	20	↓ 13	16	13	16

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01 (Armitage の χ^2 検定)

表 3.1 非腫瘍性病変の発生頻度 <1~12 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
(N=)	0	1	3	1	2	0	1	1	2	1
	統計学的な有意差を示した所見なし					統計学的な有意差を示した所見なし				

(N=) 検査動物数

表 3.2 非腫瘍性病変の発生頻度 <13~18 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脾臓： (N=)	6	4	5	11	10	12	5	11	9	7
色素沈着	0	1	1	3	1	6	4	8	↑ 9	4
副腎： (N=)	6	4	5	11	10	12	5	11	9	7
出血	2	0	0	1	0	0	0	1	↑ 3	↑ 3
色素沈着	1	0	↑ 4	5	2	1	0	0	1	0
出血性壊死	0	1	1	0	1	10	4	8	5	↓ 1

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

↑: p<0.05, ↓: p<0.01 (Armitage の χ^2 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 3.3 非腫瘍性病変の発生頻度 <19~24 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脳： (N=)	22	20	22	18	17	12	17	18	17	18
脳室拡張	10	↓ 2	↓ 3	5	5	8	6	8	11	10
肺： (N=)	22	20	22	18	17	12	18	18	17	18
肺胞にマクロファージ遊走	4	3	↓ 0	0	2	1	2	1	1	1
脾臓： (N=)	22	20	22	18	17	12	18	18	17	18
髄外造血	6	3	4	5	4	8	12	9	6	↓ 4
リンパ節 (腸間膜)： (N=)	22	19	22	18	17	12	18	18	17	18
リンパ節炎	14	11	14	13	9	10	11	10	↓ 7	10
副腎： (N=)	22	20	21	18	17	12	18	18	17	18
出血	0	3	2	↑ 4	1	0	2	2	2	1
前立腺： (N=)	22	20	22	18	17	/	/	/	/	/
腺管拡張	12	↑ 17	↑ 18	15	13	/	/	/	/	/
卵巣： (N=)	/	/	/	/	/	12	17	18	16	18
卵胞性嚢胞	/	/	/	/	/	0	1	↑ 5	3	2

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

↑↓: p<0.05 (Armitage の χ^2 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 4.1 腫瘍性病変の発生頻度 <3ヶ月間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
(N=)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	担腫瘍動物なし					担腫瘍動物なし				

(N=) 査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

表 4.2 腫瘍性病変の発生頻度 <12ヶ月間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
胸腺: (N=)	-	-	-	-	-	6	10	9	9	8
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体: (N=)	10	9	10	10	9	10	10	10	10	10
色素嫌性腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺: (N=)	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0
皮膚: (N=)	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

-: 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

表 4.3 腫瘍性病変の発生頻度 <24ヶ月間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脳: (N=)	21	26	19	19	22	-	-	-	-	-
混合型神経膠細胞腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
肺: (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
腺癌 (M)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小腸: (N=)	-	-	-	-	-	26	26	20	22	24
乳頭状腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
唾液腺(顎下): (N=)	21	26	19	19	22	-	-	-	-	-
粘膜腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓: (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
脾島細胞腺腫 (B)	2	2	2	2	1	0	3	1	1	2
肝臓: (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胸腺: (N=)	-	-	-	-	-	15	20	13	17	17
悪性リンパ腫(M)(細網細胞肉腫)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

-: 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

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㈱にある。

表 4.3 腫瘍性病変の発生頻度 <24ヶ月間投与終了後計画殺動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
リンパ節(腸管膜) : (N=)	21	26	19	19	22	-	-	-	-	-
悪性リンパ腫(M)(組織球性肉腫)、分類不能	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体 : (N=)	18	25	19	19	22	26	25	19	21	24
色素嫌性腺腫(B)	1	0	4	↑8	3	6	10	8	6	9
色素嫌性腺癌(M)	6	5	4	4	4	15	↓7	↓3	↓2	↓1
甲状腺 : (N=)	19	26	19	19	22	26	26	20	22	24
C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	3	0	0	1	1	2
濾胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
濾胞腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎 : (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
神経芽細胞腫(B)	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0
褐色芽細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
褐色細胞腫(B)	0	3	3	2	3	1	0	0	2	0
皮質腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣 : (N=)	21	26	19	19	22	/	/	/	/	/
ライディヒ細胞腫(B)	1	2	1	0	0	/	/	/	/	/
子宮 : (N=)	/	/	/	/	/	26	26	20	22	24
腺癌(M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
乳腺 : (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腺癌(M)	0	0	0	0	0	10	10	6	8	5
線維腺腫(B)	0	0	1	1	0	4	1	3	5	3
線維腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	5	3	1	1
膀胱 : (N=)	-	-	-	-	-	26	26	19	22	24
乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
皮膚 : (N=)	21	26	19	19	22	26	26	20	22	24
線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)	1	1	1	0	2	0	0	0	2	1
皮脂腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
基底細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮脂扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

↑↓: p<0.05, ↓: p<0.01, ↓↓: p<0.001 (Fisherの直接確率計算法)

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㈱にある。

表 5.1 腫瘍性病変の発生頻度 <1~12ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
胸腺： (N=)	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1
悪性リンパ腫 (M) (リンパ球性肉腫)、転移	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節 (腸管膜)： (N=)	0	1	3	1	2	0	1	1	2	1
悪性リンパ腫 (M) (リンパ球性肉腫)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体： (N=)	0	1	3	1	2	0	0	1	2	1
色素嫌性腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
色素嫌性腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
色素嫌性及びエオン好性腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺： (N=)	-	-	-	-	-	0	1	1	2	1
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
血液： (N=)	0	1	3	1	2	-	-	-	-	-
リンパ性白血病 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

表 5.2 腫瘍性病変の発生頻度 <13~18ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
胸腺： (N=)	-	-	-	-	-	6	1	2	3	2
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節 (顎下)： (N=)	-	-	-	-	-	12	5	11	9	7
悪性リンパ腫 (M) (リンパ球性肉腫)、分類不能	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体： (N=)	6	4	5	11	10	11	5	11	9	7
色素嫌性腺腫 (B)	0	0	0	0	2	1	1	3	2	1
色素嫌性腺癌 (M)	1	1	2	3	2	3	3	5	3	3
色素嫌性及びエオン好性腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	2	1	0
エオン好性腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺： (N=)	6	4	5	11	10	11	5	11	9	7
C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳頭腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎： (N=)	6	4	5	11	10	12	5	11	9	7
褐色芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

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㈱にある。

表 5.2 腫瘍性病変の発生頻度 <13~18ヶ月間死亡・切迫屠殺動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
乳腺： (N=)	-	-	-	-	-	12	5	11	9	7
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	2	1	2
線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
線維腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
膀胱： (N=)	6	4	5	11	10	-	-	-	-	-
乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚： (N=)	6	4	5	11	10	12	5	11	9	7
線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
皮脂腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
基底細胞癌 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮脂扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血液： (N=)	6	4	5	11	10	-	-	-	-	-
リンパ球性白血病 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

表 5.3 腫瘍性病変の発生頻度 <19~24ヶ月間死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脳： (N=)	-	-	-	-	-	12	17	18	17	18
混合型神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺： (N=)	22	20	22	18	17	12	18	18	17	18
腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫(M) (分類不能)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓： (N=)	22	20	22	18	17	-	-	-	-	-
脾島細胞腺腫 (B)	4	0	3	1	1	0	0	0	0	0
胸腺： (N=)	1	0	1	0	1	4	3	4	3	1
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
悪性リンパ腫 (M) (リンパ球性肉腫)、転移	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)： (N=)	-	-	-	-	-	12	18	18	17	18
悪性リンパ腫 (M) (分類不能)	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
リンパ節 (鼠径)： (N=)	-	-	-	-	-	12	18	18	17	18
悪性リンパ腫 (M) (分類不能)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

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㈱にある。

表 5.3 腫瘍性病変の発生頻度 <19~24 ヶ月間死亡・切迫屠殺動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
リンパ節(顎下) : (N=)	22	20	22	18	17	12	18	18	17	18
悪性リンパ腫(M) (リンパ球性肉腫)、分類不能	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
下垂体 : (N=)	22	19	22	18	17	12	17	17	17	18
色素嫌性腺腫(B)	6	3	6	3	3	3	7	4	7	6
色素嫌性腺癌(M)	5	1	6	3	3	6	5	8	7	7
色素嫌性及びエストロン好性腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
色素嫌性及びエストロン好性腺癌(B)	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
甲状腺 : (N=)	22	20	21	18	17	11	18	18	17	18
C細胞腺腫(B)	2	0	0	0	0	2	0	0	2	0
濾胞腺腫(B)	1	0	0	2	0	0	0	1	0	1
副腎 : (N=)	22	20	21	18	17	12	18	18	17	18
神経芽細胞腫(B)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
褐色芽細胞腫(B)	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0
褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0
前立腺 : (N=)	22	20	22	18	17	/	/	/	/	/
腺癌(M)、転移	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
精嚢腺 : (N=)	22	20	22	18	17	/	/	/	/	/
腺癌(M)	0	1	0	0	0	/	/	/	/	/
乳腺 : (N=)	22	20	22	18	17	12	18	18	17	18
腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腺癌(M)	0	0	0	0	0	4	9	3	5	4
線維腺腫(B)	1	0	0	0	0	3	1	6	2	1
線維腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	3	0
乳頭状腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱 : (N=)	-	-	-	-	-	12	17	18	17	17
乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 : (N=)	22	20	22	18	17	12	18	18	17	18
線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2
線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0
脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫(M) (リンパ球性肉腫)	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮脂扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮脂腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

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㈱にある。

表 5.3 腫瘍性病変の発生頻度 <19~24ヶ月間死亡・切迫屠殺動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
筋肉(大腿筋) : (N=)	22	20	22	18	17	-	-	-	-	-
平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

- : 該当臓器に所見が無い場合、検査動物数の記載なし

表 6 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
脳 : (N=)	65	66	65	65	66	66	65	66	66	66
混合型神経膠細胞腫 (B)	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0
肺 : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腺癌 (M)	2		1	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫(M)、分類不能	0	10	0	0	0	0	0	0	1	0
小腸 : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
乳頭状腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
唾液腺(顎下) : (N=)	65	66	65	66	66	66	66	66	66	66
粘膜腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓 : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
膵島細胞腫 (B)	6	2	5	3	2	0	3	1	1	2
肝臓 : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胸腺 : (N=)	16	15	15	17	14	37	40	35	40	35
悪性リンパ腫 (M) (リンパ球性肉腫)、転移	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
悪性リンパ腫(M)(細網細胞肉腫)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	3	3	1	0	1
リンパ節(腸管膜) : (N=)	65	65	65	65	66	66	66	66	66	66
悪性リンパ腫(組織球性肉腫)(M)、分類不能	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫 (M)、分類不能	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
悪性リンパ腫(M)(リンパ球性肉腫)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節(鼠径) : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
悪性リンパ腫 (M)、分類不能	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

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㈱にある。

表6 腫瘍性病変の発生頻度 <全検査動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
リンパ節(顎下) : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
悪性リンパ腫(M)リンパ球性肉腫、分類不能	0	0	2	0	0	2	0	0	1	0
下垂体 : (N=)	61	64	65	65	66	65	63	64	65	66
色素嫌性腺腫(B)	8	4	11	11	8	10	18	17	15	16
色素嫌性腺癌(M)	12	7	12	10	9	24	15	16	↓13	↓11
色素嫌性及びエオン好性腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
色素嫌性及びエオン好性腺癌(B)	0	0	0	0	3	1	0	3	1	0
エオン好性腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺 : (N=)	62	66	64	65	66	63	66	66	66	66
C細胞腺腫(B)	2	0	0	0	3	2	1	1	3	2
濾胞腺腫(B)	2	0	0	2	0	0	0	1	0	2
濾胞腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
副腎 : (N=)	65	66	65	65	66	66	65	66	66	66
神経芽細胞腫(B)	1	1	2	3	2	0	0	0	0	0
褐色芽細胞腫(B)	1	1	0	2	0	1	2	1	0	0
褐色細胞腫(B)	0	3	4	2	4	1	0	2	2	0
皮質腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
精巣 (N=)	65	66	65	65	66	/	/	/	/	/
ライディット細胞腫(B)	1	2	1	0	0	/	/	/	/	/
前立腺 (N=)	65	66	65	65	66	/	/	/	/	/
腺癌(M)、転移	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
精嚢腺 (N=)	65	66	65	65	66	/	/	/	/	/
腺癌(M)	0	1	0	0	0	/	/	/	/	/
子宮 (N=)	/	/	/	/	/	66	66	66	66	66
腺癌(M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
乳腺 (N=)	65	65	65	65	66	66	66	66	66	66
腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	2	1
腺癌(M)	0	0	0	0	0	19	23	13	15	12
線維腺腫(B)	1	0	1	1	0	9	↓2	9	7	5
線維腺癌(M)	0	0	0	0	0	3	6	4	4	1
乳頭状腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱 (N=)	65	66	65	65	66	65	65	65	66	65
乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01 (Fisherの直接確率計算法)

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㈱にある。

表6 腫瘍性病変の発生頻度 <全検査動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
皮膚 (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	1	1	2
線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (M)	2	1	2	3	2	0	1	0	3	1
皮脂腺腫 (B)	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0
平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫 (M) (リンパ球性肉腫)	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
皮脂扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
筋肉 (大腿筋) : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血液 : (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
リンパ性白血病 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

表7 腫瘍性病変

	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	40	200	2000	10000	0	40	200	2000	10000
検査動物数 (N=)	65	66	65	65	66	66	66	66	66	66
良性腫瘍数 ^{a)}	26	17	27	26	24	26	32	34	33	34
悪性腫瘍数 ^{a)}	20	12	21	16	20	52	52	37	46	28
腫瘍総数 ^{a)}	46	29	48	42	44	78	84	71	79	62
良性腫瘍を有する動物数 ^{a)}	20	15	21	21	20	20	24	29	29	26
悪性腫瘍を有する動物数 ^{a)}	19	12	21	15	17	38	40	32	33	24
腫瘍を有する動物数 ^{b)}	35	22	37	31	32	46	47	48	45	44

a) : 最終報告書には記載がなかったため、申請者が個別別表に基づいて計数した。

b) : 最終報告書の記載値と異なるが、申請者が個別別表から計数した結果を記載した。

(統計処理は非実施)

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㈱にある。

3) マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 23)

試験機関：

報告書作成年：1990年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ICR系マウス、投与開始時3～4週齢(体重 雄18～28g、雌18～24g)、
1群雌雄各52匹*

投与期間：79週間

投与方法：検体を300、1500、7000及び30000ppmの濃度で飼料に混入し、79週にわたって随時摂取させた。対照群には基礎飼料を摂取させた。検体混入飼料は、投与開始8週間までは毎日1回、以後2週間毎に1回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；すべての動物について、一般状態及び死亡の有無を1日2回観察した。また、触診を内週1回実施した。

いずれの群においても、検体によると思われる外観や行動の異常は認められなかった。

各群におけるマウスの最終死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)	対照	300	1500	7000	30000	
死亡率	雄	38	38	37	23	31
(%)	雌	40	19	17	15	23

雄の7000ppm群及び雌の全投与群で死亡率が減少する傾向がみられた。

体重変化；すべての動物について、投与開始後14週間は毎週1回、それ以降は隔週に1回測定した。

群別平均体重増加量を次表(次頁)に示す。

* 雄の1500ppm群52匹中に雌1匹が含まれていたため、投与開始後5週時に試験から除外した。

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㈱にある。

群別平均体重増加量

性別	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
0~24 週時増加量 (g)	23.9	23.7	22.9	22.8	↓19.9	16.4	16.3	15.6	↓14.0	↓13.7
(% 対照群)	-	(99)	(96)	(95)	(83)	-	(99)	(96)	(95)	(83)
24~78 週時増加量 (g)	3.8	3.2	3.4	↑7.2	5.3	7.2	10.5	8.3	8.4	6.9
(% 対照群)	-	(84)	(89)	(189)	(139)	-	(145)	(115)	(117)	(96)
0~78 週時増加量 (g)	27.6	27.7	26.2	29.9	24.9	23.6	26.7	24.1	22.0	20.7
(% 対照群)	-	(100)	(95)	(108)	(90)	-	(113)	(102)	(93)	(88)

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

30000ppm 群の雌雄及び 7000ppm 群の雌で体重増加量が減少した。この減少は投与開始後 24 週間において特に顕著であった。

摂餌量 ; 給餌量及び残存量から、マウス 1 匹当たりの週毎の摂餌量を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

飼料効率 ; 投与開始 14 週間について、体重増加量と摂餌量から飼料効率を算出した。

30000ppm 群の雌雄及び 7000ppm 群の雌でわずかに減少した。

検体摂取量 ; 摂餌量及び検体の飼料中設定濃度から投与期間における平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)		300	1500	7000	30000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	32	162	735	3333
	雌	34	168	839	3676

血液学的検査 ; 試験終了時に各群雌雄 10 匹を対象にして、EDTA を抗凝固剤として後眼窩洞から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値 (PCV)、白血球数、白血球分画、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均血球血色素量 (MCH)、平均血球血色素濃度 (MCHC)、網赤血球数

対照群に比べ統計学的に有意差のみられた項目を次表 (次頁) に示す。

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㈱にある。

血液学的検査の結果表

性別	雄				雌			
	300	1500	7000	30000	300	1500	7000	30000
投与量 (ppm)	300	1500	7000	30000	300	1500	7000	30000
赤血球数	104	98	↓89	101	91	99	98	95
ヘモグロビン濃度	103	95	↓87	103	91	101	100	96
PCV	103	98	↓90	105	↓92	103	103	97
MCV	98	100	102	↑104	100	104	104	102
MCHC	100	97	↓97	↓97	100	100	100	103

↑↓ : p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

30000ppm 群の雄で MCV の増加及び MCHC の減少が認められたが、対照群との差は小さく、検体投与による影響とは考えられなかった。

白血球分画；投与開始 50 及び 75 週後に対照群及び 30000ppm 群の生存動物を対象にして尾静脈から採血し、塗沫標本を作製し、鏡検により以下の血球を計数した。

好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球正赤芽球

いずれの血球についても有意な変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、剖検時の体重を基にして対体重比も算出した。

肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、脳

対照群に比べ統計学的有意差のみられた臓器を次表に示す。

性別	雄				雌				
	300	1500	7000	30000	300	1500	7000	30000	
最終体重	97	96	103	94	102	98	94	↓89	
心臓	絶対重量	102	99	95	92	93	↓87	94	↓89
	相対重量	104	102	91	96	90	↓87	99	100
肝臓	絶対重量	102	93	101	107	99	93	102	120
	相対重量	106	97	97	112	97	93	108	↑133
腎臓	絶対重量	104	102	99	94	96	↓90	93	93
脳	相対重量	102	102	95	105	100	102	108	↑113

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

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

30000ppm 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が増加した。一方、同群でみられた心臓の絶対重量の減少及び脳の相対重量の増加は体重減少に伴う変化と考えられた。

肉眼的病理検査；すべての動物を対象にして剖検し、外表、開孔部、頭蓋腔、胸腹腔、骨盤腔の諸臓器について肉眼的に観察した。

発生頻度が有意に増加した肉眼所見を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
検査動物数		52	52	51	52	52	52	52	52	52	52
皮膚	痂皮形成	3	9	↑17	5	4	0	0	0	0	1
尾	外傷	0	4	3	↑7	5	7	5	9	8	6

↑:p<0.05, ↑↑:p<0.01 (Fischer の直接確率法)

雄で皮膚の痂皮形成及び尾の外傷の発生頻度が増加したが、検体投与とは関連がないものと考えられた。

病理組織学的検査；剖検時に摘出した臓器のうち、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部については、すべての群の動物を対象にして、また、以下に記載した臓器については対照群及び30000ppm 群の動物を対象にして病理標本を作製した。30000ppm 群に変化が認められた臓器については低用量群についても検索した。

気管、心、大動脈（胸部）、脾臓、胸腺、リンパ節（頸部及び腸間膜）、唾液腺（下顎部）、胆嚢、膵臓、食道、胃（前胃及び腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、精のう腺、前立腺、卵巣、子宮（頸部を含む）、脳、脊髄、坐骨神経、眼及び視神経、涙腺、皮膚、乳腺（頭部及び尾部）、骨格筋、胸骨、大腿骨及び骨髄

非腫瘍性病変について、検体投与に関連すると考えられた肝細胞の空胞化の発生状況を表1に示す。また、統計学的有意差のみられた非腫瘍性病変について、表2.1~2.3に表示する。腫瘍性病変の発生状況を表3.1~3.3に示す。また、腫瘍保有動物のまとめを表4に示す。

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㈱にある。

<非腫瘍性病変>

肝臓において、雄では小葉周辺性脂肪空胞化が 1500ppm 以上の群で増加した。また、雌では小葉中心性脂肪空胞化及び汎性脂肪空胞化の群内発生頻度に用量相関性が認められたものの、対照群に比べて統計学的に有意な発生頻度の増加を示した検体投与群は認められなかった。なお、これらの脂肪空胞化の程度は軽度ないし中等度であり、肝細胞の機能を障害する変化とは考えられなかった。

他に、肺泡の出血、脾の髄外造血、腎の血管周囲性リンパ球浸潤、卵巣の粘液嚢胞、子宮の拡張等が多発したが、用量依存性は認められなかった。

<腫瘍性病変>

肺癌、悪性リンパ腫、肝細胞癌、子宮平滑筋腫等が比較的多く発生したが、用量相関性はみられず、また、検体投与に起因すると考えられる他の腫瘍発生もなかった。

以上の結果から、マウスに対する 79 週間飼料混入投与によるマウス発がん性試験における影響として、1500ppm 以上の雄で肝小葉脂肪空胞化の発生頻度の増加、7000ppm 以上の雌で体重増加抑制、30000ppm の雌で肝絶対及び相対重量が増加した。従って、無毒性量は雄で 300ppm (32 mg/kg/day)、雌で 1500ppm (168 mg/kg/day) と判断する*。また、発がん性は認められなかった。

*申請者注：原報に無毒性量の記載がなかったので、申請者が判断した。

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㈱にある。

フルトラニル：マウス 18 ヶ月間発がん性併合試験の病理組織学的病変の発生頻度

- 表 1. 肝細胞の空胞化の発生頻度
- 表 2.1 非腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫屠殺動物>
- 表 2.2 非腫瘍性病変の発生頻度<79 週間投与終了後計画殺動物>
- 表 2.3 非腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>
- 表 3.1 腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫屠殺動物>
- 表 3.2 腫瘍性病変の発生頻度<79 週間投与終了後計画殺動物>
- 表 3.3 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>
- 表 4 腫瘍保有動物のまとめ

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㈱にある。

表1 肝細胞の空胞化の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
79 週時計画屠殺動物										
検査動物数	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
小葉周辺性脂肪空胞	2*	5	↑9	↑14	↑9	1	1	0	0	2
小葉中心性脂肪空胞	0	0	0	0	0	2*	0	0	2	6
汎性脂肪空胞	0	0	0	0	1	0*	1	2	0	3
全動物 (79 週時計画屠殺動物+途中死亡動物)										
検査動物数	52	52	50	52	52	52	52	52	52	52
小葉周辺性脂肪空胞	4*	6	9	↑14	9	1	2	0	0	2
小葉中心性脂肪空胞	0	0	0	0	0	2*	0	0	2	7
汎性脂肪空胞	0	1	0	0	2	0*	1	2	0	5

↑:p<0.05, ↑↑:p<0.01 (Fischer の直接確率法)、*:p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2.1 非腫瘍性病変の発生頻度 <死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
副腎皮質(左右) : (N=)	20	19	18	12	16	21	10	9	8	12
アミロイド沈着	2	4	5	0	3	8	↓ 0	0	3	4
十二指腸 : (N=)	16	18	14	10	12	18	8	9	6	11
アミロイド沈着	1	4	3	0	2	8	0	↓ 0	2	3
腎臓(左右) : (N=)	20	20	19	12	16	21	10	9	8	12
血管周囲リンパ球	0	2	↑ 8	2	1	4	3	0	2	3
胸腺 : (N=)	16	15	13	11	13	17	7	9	8	12
皮質過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	↑ 3	0
膀胱 : (N=)	19	18	17	12	16	21	10	9	8	12
拡張	5	4	4	6	↓ 0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

↑↓: p<0.05, ↑: p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

表 2.2 非腫瘍性病変の発生頻度 <79 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
腎臓(左右) : (N=)	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
血管周囲リンパ球	13	7	↓ 5	8	8	10	8	22	15	11
リンパ節 腸間膜 : (N=)	31	4	2	1	36	30	2	2	0	39
髄外造血	4	3	0	1	↓ 0	0	0	0	0	2
肝臓 ×2 : (N=)	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
小葉周囲性脂肪空胞化	2*	5	↑ 9	↑ 14	↑ 9	1	1	0	0	2
小葉中心性脂肪空胞化	0	0	0	0	0	2*	0	0	2	6
限局性壊死	0	1	1	0	2	4	1	2	↓ 0	1
肺 ×2 : (N=)	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
肺泡マクロファージ集簇	4	3	1	2	↓ 0	2	0	1	5	0
精囊 :	32	16	29	21	36	/	/	/	/	/
重度膨満	8	8	5	7	↓ 0	/	/	/	/	/
胃 ×2 : (N=)	32	5	1	7	36	31	11	8	14	40
腺胃部 ; リンパ球浸潤	4	0	0	0	↓ 0	1	1	0	0	1

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

*: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定法)

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㈱にある。

表 2.3 非腫瘍性病変の発生頻度 <全検査動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
十二指腸： (N=)	48	18	14	10	47	49	8	9	6	51
アミロイド沈着	2	4	3	0	4	12	0	0	2	↓ 4
腎臓（左右）： (N=)	52	52	51	52	52	52	52	52	52	52
アミロイド沈着	3	7	7	2	7	15	↓ 3	↓ 2	↓ 5	↓ 6
肝臓 ×2： (N=)	52	52	50	52	52	52	52	52	52	52
アミロイド沈着	1	1	3	0	4	7	1	↓ 0	3	6
小葉周囲性脂肪空胞化	4*	6	9	↑ 14	9	1	2	0	0	2
小葉中心性脂肪空胞化	0	0	0	0	0	2*	0	0	2	7
汎性脂肪空胞化	0	1	0	0	2	0*	1	2	0	5
肺 ×2： (N=)	52	52	50	52	52	52	52	52	52	52
肺胞マクロファージ集簇	4	3	1	2	3	6	↓ 0	1	6	↓ 0
上皮小体： (N=)	41	12	13	9	32	31	9	6	4	34
アミロイド沈着	2	1	4	1	3	6	0	0	1	↓ 1
精囊：	52	36	38	33	52	/	/	/	/	/
重度膨満	9	8	7	9	↓ 0	/	/	/	/	/
膀胱： (N=)	51	18	17	12	52	52	10	9	8	52
膨満	7	4	4	6	↓ 0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

↑↓: p<0.05, ↓: p<0.01, ↓↓: p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

*: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定法)

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㈱にある。

表 3.1 腫瘍性病変の発生頻度 <死亡・切迫屠殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
副腎髓質 (左右) (N=)	20	19	18	12	16	20	10	8	8	12
褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓 ×2 : (N=)	20	20	18	12	16	21	10	9	8	12
肝細胞癌 (M)	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺 ×2 : (N=)	20	20	18	12	16	21	10	9	8	12
肺癌 (M)	2	2	0	1	3	1	1	0	1	0
血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中皮腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腺腫 (B)	2	1	1	2	1	1	1	0	0	1
卵巣 (左右) : (N=)	/	/	/	/	/	21	10	9	7	11
顆粒細胞腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
脾臓 : (N=)	19	20	18	12	16	21	9	9	8	12
脾島細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体 : (N=)	20	19	18	11	15	21	9	7	6	11
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液腺(左顎下腺) : (N=)	20	20	19	12	16	21	10	9	8	12
癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺 : (N=)	16	15	13	11	13	17	7	9	8	12
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺 : (N=)	20	20	19	12	16	21	10	9	8	12
濾胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱 : (N=)	19	18	17	12	16	21	10	9	8	12
移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮 : (N=)	/	/	/	/	/	21	10	9	8	12
平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
血管腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
造血系腫瘍 : (N=)	20	20	19	12	16	21	10	9	8	12
悪性リンパ腫 (M)	3	3	2	0	3	6	2	5	1	4
組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	2	2	1	1	0	2
顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
左側ハダ腺 : (N=)	2	0	2	1	2	5	0	5	2	3
癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺, その他 : (N=)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
筋骨格 : (N=)	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

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㈱にある。

表 3.1 腫瘍性病変の発生頻度 <死亡・切迫屠殺動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
皮膚, その他: (N=)	7	8	5	7	2	3	1	2	2	2
肉腫 (M)	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
尾: (N=)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

表 3.2 腫瘍性病変の発生頻度 <79 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
盲腸: (N=)	32	0	0	0	36	31	0	0	0	40
平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓 ×2: (N=)	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
肝細胞癌 (M)	3	7	2	2	4	0	0	1	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫 (B)	3	1	0	0	6	0	0	0	0	1
肺 ×2: (N=)	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
肺癌 (M)	4	2	2	4	3	1	0	3	3	0
肺腺腫 (B)	4	3	3	7	3	4	7	2	5	4
卵巣 (左右) (N=)	/	/	/	/	/	31	26	21	23	41
黄体腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	1	0
顆粒細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
嚢胞腺腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
脾臓: (N=)	32	0	3	2	36	31	0	0	1	40
外分泌細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃 ×2: (N=)	32	5	1	7	36	31	11	8	14	40
腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 (左右): (N=)	32	1	1	2	36	/	/	/	/	/
間細胞腫 (B)	1	0	0	0	1	/	/	/	/	/
甲状腺: (N=)	32	0	0	0	36	31	0	0	0	40
濾胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮頸: (N=)	/	/	/	/	/	30	0	0	1	36
肉腫 (M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
子宮: (N=)	/	/	/	/	/	31	26	30	23	40
平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
造血系腫瘍: (N=)	32	32	32	40	36	31	42	43	44	40
悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	1	7	7	2	6	9
組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

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㈱にある。

表 3.2 腫瘍性病変の発生頻度 <79 週間投与終了後計画殺動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
左側ハダ腺 : (N=)	6	6	4	13	6	15	19	21	22	16
癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腺腫 (B)	0	1	0	3	0	0	0	0	1	0
右側ハダ腺 : (N=)	6	6	4	14	6	15	18	21	23	16
腺腫 (B)	0	0	1	1	0	1	0	0	2	0
乳腺, その他 : (N=)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
筋-骨格 : (N=)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚, その他 : (N=)	8	10	4	9	3	4	1	3	1	3
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
尾 : (N=)	3	2	0	3	1	2	0	1	0	2
顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

表 3.3 腫瘍性病変の発生頻度 <全検査動物>

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
副腎髓質(左右) : (N=)	51	19	18	12	51	51	10	9	8	52
褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
盲腸 : (N=)	49	17	15	11	49	50	7	9	5	49
平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓 ×2 : (N=)	52	52	50	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞癌 (M)	3	9	3	3	5	0	0	1	0	0
血管肉腫 (M)	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫 (B)	3	1	0	0	7	0	0	0	0	1
肺 ×2 : (N=)	52	52	50	52	52	52	52	52	52	52
肺癌 (M)	6	4	2	5	6	2	1	3	4	0
血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中皮腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腺腫 (B)	6	4	4	9	4	5	8	2	5	5
卵巣(左右) (N=)	/	/	/	/	/	52	36	30	30	51
黄体腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	1	0
顆粒細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
顆粒細胞腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
嚢胞腺腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
脾臓 : (N=)	51	20	21	14	52	52	9	9	9	52
外分泌細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

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㈱にある。

表 3.3 腫瘍性病変の発生頻度 <全検査動物> (続き)

臓器・病変	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
下垂体： (N=)	49	19	18	11	50	52	9	7	6	50
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胃 × 2： (N=)	51	23	17	19	51	52	21	17	22	52
腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
唾液腺(左顎下腺)： (N=)	52	20	19	13	52	52	10	9	8	52
癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣(左右) (N=)	52	21	19	14	52	/	/	/	/	/
間細胞腫 (B)	1	0	0	0	1	/	/	/	/	/
胸腺： (N=)	48	15	13	11	47	48	10	10	8	51
胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺： (N=)	52	20	19	12	52	52	10	9	8	52
濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱： (N=)	51	18	17	12	52	52	10	9	8	52
移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮頸： (N=)	/	/	/	/	/	48	9	8	8	46
肉腫 (M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
子宮： (N=)	/	/	/	/	/	52	36	39	31	52
平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	/	2	0	0	0	0
血管腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	1
血管肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
造血系腫瘍： (N=)	52	52	51	52	52	52	52	52	52	52
悪性リンパ腫 (M)	3	3	3	1	4	13	9	7	7	13
組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	2	2	1	1	1	2
顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
左側ハダ腺： (N=)	8	6	6	14	8	20	19	26	24	19
腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
腺腫 (B)	1	1	1	3	0	0	0	0	1	0
右側ハダ腺： (N=)	7	6	6	15	7	20	18	26	25	19
腺腫 (B)	0	0	1	1	0	1	0	0	2	0
乳腺, その他： (N=)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1
筋肉-骨格： (N=)	0	0	0	0	1	1	2	1	0	1
骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚, その他： (N=)	15	18	9	16	5	7	2	5	3	5
肉腫 (M)	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
尾： (N=)	4	2	0	3	1	2	0	1	0	2
血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数,

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

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㈱にある。

表4 腫瘍保有動物のまとめ

	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	300	1500	7000	30000	0	300	1500	7000	30000
検査動物数 (N=)	52	52	51	52	52	52	52	52	52	52
良性腫瘍数	13	6	8	15	12	10	8	3	11	10
悪性腫瘍数	19	20	12	15	18	23	16	15	13	18
腫瘍総数	32	26	20	30	30	33	24	18	24	28
良性腫瘍を有する動物数	13	6	8	14	11	10	8	3	9	10
悪性腫瘍を有する動物数	16	18	12	11	17	19	15	15	11	17
腫瘍を有する動物数	25	23	19	22	27	28	21	17	19	22

(N=) 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

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㈱にある。

(8) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットにおける2世代繁殖毒性試験

(資料No.32)

試験機関：

報告書作成年：1991年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、42日齢、1群雌雄各30匹

投与期間：F0世代；交配前70日から剖検までの雄は114日間、雌は134又は135日間

F1世代；離乳から交配期間を経て雄では剖検までの145又は146日間、雌では妊娠期間及び哺育期間を経てF2児の剖検までの161又は162日間

投与方法：検体を0、200、2000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。なお、
対照群には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

投与量設定根拠；

方法及び試験項目：次頁の表に概要をまとめた。

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㈱にある。

方法及び試験項目の概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F0	育成 (10)	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態の観察 (投与期間中 1 日 2 回) 体重及び摂餌量の測定 (投与期間中週 1 回) 	一般状態及び死亡、 体重、体重増加量、 摂餌量
	交配 (3)	<ul style="list-style-type: none"> 雌雄 1 対 1 で 1 晩同居交配、翌朝膈内腔栓/膈垢中の精子で交尾を確認。交尾確認日を妊娠 0 日とした。 	交尾率、受胎率、授精率
	妊娠 (3)	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態の観察 (妊娠期間中 1 日 2 回) 体重 (妊娠 0、7、14 及び 20 日) 及び摂餌量 (妊娠 0-7、7-14 及び 14-20 日) の測定 	一般状態及び死亡、 体重、体重増加量、 摂餌量
	出産	<ul style="list-style-type: none"> 出産状況の観察 (哺育 0 日) 	妊娠期間
	哺育 (3)	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態の観察 (哺育期間中 1 日 2 回) 体重 (哺育 0、4、14 及び 21 日) の測定 出産児の生死、性、外表所見、生存児数 (哺育 0、4、7、14、21 日) の観察、体重測定 (哺育 0、4、7、14、21 日)、死亡児の剖検 同腹児数の調整 (哺育 4 日、原則として雌雄各 4 匹) 選抜されなかった哺育 4 日齢児の剖検 	F0 親動物の一般状態 及び死亡、体重、出産率 F1 児の一般状態及び 死亡、産児数、性比、 4 日生存率、離乳率、 体重、剖検
F1	離乳 ……	哺育 21 日 …… <ul style="list-style-type: none"> F1 親動物の選抜 (同腹児の中から雌雄各 2 例を選抜し、その中から各群雌雄 30 例を最終的に選抜) 選抜されなかった F1 離乳児の剖検 F0 親動物の、剖検、臓器重量測定 (肝臓、脾臓)、病理組織学的検査 	F0 親動物の剖検、器官重量、着床痕数、 病理組織学的検査 F1 離乳児の一般状態 及び死亡、体重、体重 増加量、摂餌量
	育成 (10)	(下記の手順及び項目以外は F0 親動物及び F1 児動物に準ずる)	
	交配 (3)	<ul style="list-style-type: none"> 兄妹交配を避けた 	
	妊娠 (3)		
	出産		
	哺育 (3)	<ul style="list-style-type: none"> 哺育 21 日にすべての F2 児を剖検 	

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㈱にある。

<親 動 物>

一般状態及び死亡； 全動物の一般状態を試験期間中毎日2回（午前及び午後）に観察した。

体重、体重増加量及び摂餌量； 体重については、雄及び交配前の雌の投与期間中では週1回測定した。妊娠期間中の雌は妊娠0、7、14及び20日に、哺育期間中の雌では哺育0、4、14及び21日に測定した。体重増加量については、雄及び交配前の雌は投与開始時の体重を基準として、妊娠及び哺育期間中はそれぞれ妊娠0日及び哺育0日を基準として算出した。摂餌量については、雄は交配期間を除いた試験期間中週1回、交配前の雌は交配期間を除いた投与期間中週1回、妊娠期間中は妊娠0-7日、7-14日、14-20日に測定した。

検体摂取量； 体重、摂餌量及び飼料中の検体の設定濃度から、摂餌量測定した投与期間について、1日当り、体重1kg当りの検体摂取量（mg/kg/day）を算出した。

交配及び妊娠の確認； 同群内の雌雄1対1で一晩同居させて最初の7日間交配を行った。その間に交尾が成立しなかった雌は、最初の7日間で交尾成立した同群内の雄と7日間交配させた。その間でも交尾成立しなかった雌はさらに7日間同様の方法で交配させた。F1動物についても同様の方法で交配したが、兄妹交配を避けた。同居の翌朝、膣内腔栓及び膣垢中の精子の有無を調べ、いずれかが認められた場合に交尾が成立したものと判断した。

妊娠については、分娩により、また剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることにより確認した。

繁殖性に関する指標； 育成、交配、妊娠及び哺育の各期間と剖検時に以下の指標について調べた。

交尾率＝交尾が成立した雄(雌)数／交配に用いた雄(雌)数×100

授精率＝相手雌が妊娠した雄数／相手雌が交尾成立した雄数×100

受胎率＝妊娠雌数／交尾成立した雌数×100

出産率＝生存児出産雌数／妊娠雌数×100

妊娠期間（日）： 交尾が認められた日（妊娠0日）から分娩完了日（哺育0日）までの期間

剖検； 全てのF0及びF1親動物について剖検を行った。

臓器重量； 最終剖検時まで生存した全てのF0及びF1親動物の肝臓及び脾臓の重量を測定した。

病理組織学的検査； 対照群及び20000ppm群のすべてのF0及びF1親動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。また、肉眼的異常部位が認められた組織についても同様に検鏡した。

肝臓、脾臓、精巣、精巣上体、精のう、凝固腺、前立腺、卵巣、子宮（子宮体及び子宮頸部）、膣及び下垂体

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㈱にある。

<児 動 物>

一般状態及び死亡； 全動物の一般状態を毎日2回（午前及び午後）に観察した。

産児数； 産児数＝出産日（哺育0日）における生存児と死亡児の合計

性比＝総雄産児数／総雌産児数

生存率； 出産時生存率（％）＝（哺育0日の総生存児数／総産児数）×100

4日生存率（％）＝（哺育4日の総生存児数／哺育0日の総生存児数）×100

離乳率（％）＝（哺育21日の総生存児数／哺育4日に選抜した総生存児数）×100

体重； 哺育0、4、7、14及び21日に個体別に測定した。

剖検； 全てのF1及びF2児動物について剖検を行った。

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㈱にある。

結 果 : 概要を次表に示す。

世代			親 : F0、児 : F1				親 : F1、児 : F2			
投与量 (ppm)			0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
動物数	雄		30	30	30	30	30	30	30	30
	雌		30	30	30	30	30	30	30	30
一般状態	雄		検体投与に起因する異常所見なし							
	雌		検体投与に起因する異常所見なし							
死亡数 ()は切迫屠殺を示す	雄		0	0	(1)	0	0	0	0	0
	雌		0	1	0	0	(1)	0	0	0
体重	雄	試験期間			↓ 3~5週	↓↓ 3~5週				
	雌	試験期間			↓ 1~3週 ↑ 4~6、15週	↓ 3週 ↑↑ 4~6、10週		↓ 31週	↓↓ 28~31、 33週	
体重 増加量 (g) ^a	雄	育成期間 ^b	267.8	275.9	268.8	259.1	355.6	354.9	370.1	355.2
		育成期間 ^b	117.3	114.1	114.7	110.5	152.4	154.0	150.8	152.2
	雌	妊娠期間 ^c	128	120	123	129	125	119	113	122
		哺育期間 ^d	13	12	15	23	6	6	13	11
摂餌量	雄	試験期間			↑ 7週	↑ 7週				
		育成期間			↑↑ 妊娠7~ 20日					
	雌	妊娠期間								
検体摂取量 (mg/kg/day) ^a	雄		—	15.67	160.72	1636.13	—	15.84	157.05	1614.06
	雌		—	19.02	188.37	1916.72	—	19.74	191.38	1955.07
剖検	雄		検体投与に起因する異常所見なし							
	雌		検体投与に起因する異常所見なし							

↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01 (Dunnett' s test。但し、体重、体重増加量及び摂餌量はDunn' s Rank Sum testを用いた。)

a : F0世代は10週間(第1~10週)の平均値、F1世代は14週間(第20~33週)の平均値

b : F0世代は第1~10週、F1世代は第20~33週

c : 妊娠0~20日、d : 哺育0~21日

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㈱にある。

(続き)

世代			親：F0、児：F1				親：F1、児：F2					
投与量 (ppm)			0	200	2000	20000	0	200	2000	20000		
親動物	臓器重量 ^a	雄	対象動物数	30	30	29	30	30	30	30	30	
			肝臓	絶対重量(g)	18.345	18.858	19.267	19.926	19.512	19.647	19.715	19.623
				対体重比	3.57	3.59	3.68	3.92↑	3.43	3.45	3.39	3.52
		雌	対象動物数	30	29	30	30	29	30	30	30	
			肝臓	絶対重量(g)	9.658	9.649	9.835	10.715↑	10.236	9.798	10.331	11.145
				対体重比	3.22	3.28	3.31	3.71↑	3.24	3.10	3.26	3.51↑
	病理組織学的検査			検体投与に起因する異常所見なし								
	繁殖能力	雄	交尾率(%)	90.0	93.3	96.6	96.7	76.7	80.0	76.7	93.3	
			授精率(%)	96.3	92.9	92.9	96.6	78.3	95.8	82.6	82.1	
		雌	交尾率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	90.0	93.3	96.7	100.0	
受胎率(%)			96.7	90.0	93.3	96.7	81.5	96.4	79.3	86.7		
出産率(%)			100.0	92.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
妊娠期間 (日) ^a			22.0	22.1	21.9	22.0	22.0	22.0	22.3	22.1		
児動物	一般状態			検体投与に起因する異常所見なし								
	産児数 ^a			12.8	12.4	13.4	13.1	13.4	12.0	12.4	12.3	
	性比 (雄/雌)			1.1	1.2	1.0	0.8	1.1	1.1	0.8	1.1	
	生存率 (%)	出産時生存率		99.5	97.9	96.8↓	96.6↓	97.3	97.5	97.2	96.9	
		4日生存率		98.6	96.0	97.8	98.4	92.7	85.4↓	94.2	93.9	
		離乳率		98.2	98.9	96.4	98.7	92.9	98.4↑	99.4↑	99.5↑	
	体重 (g) ^a	哺育 0日		6.0	6.0	5.9	6.2	6.1	6.3	6.3	6.4	
		哺育 4日		9.1	9.0	9.2	9.4	8.9	9.1	9.5	9.8	
		哺育 7日		15.0	14.9	14.8	15.3	13.1	14.1	14.7	14.4	
		哺育 14日		30.4	30.1	30.8	29.6	25.8	28.2	28.1	27.3	
哺育 21日		46.3	46.3	47.3	45.5	42.9	45.8	46.3	43.4			
剖検			検体投与に起因する異常所見なし									

↑↓： p<0.05, ↑↑↓： p<0.01 (Dunnett' s test。但し、器官重量及び児体重はDunn' s Rank Sum test、生存率はFisherの直接確率法を用いた。)

a： 平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<親動物への影響>

F0 親世代において、200ppm 群の雌 1 例が F1 同腹児離乳後に死亡し、その病理組織学的検査において悪性リンパ腫が認められた。また、2000ppm 群の雄 1 例が交配前の投与 10 週に瀕死屠殺した。この動物の病理組織学的検査では、重度の口蓋の急性化膿性炎症及び化膿性鼻炎が認められた。これら 2 例の死亡は検体投与に起因したものではないと考えられた。F1 親世代において、検体投与群には雌雄ともに死亡及び瀕死動物は認められなかった。なお、対照群の雌 1 例が交配期間終了後に瀕死屠殺されたが、この動物にも悪性リンパ腫が広範に認められた。F0 及び F1 親世代において、20000ppm までの濃度で臨床所見に検体投与による悪影響は認められなかった。

F0 親世代において、投与 3 週に 2000 及び 20000ppm 群の全ての雄の体重及び摂餌量が減少した。減少した動物は同じ架台に収容されており、ケージへの給水不良に起因した変動であったことが判明した。その後、体重及び摂餌量も増加し、投与 6~7 週以降対照群と同等になった。投与 0~10 週目までの体重増加量は、雌雄とも対照群と各投与群の間で差がなかった。妊娠期間中の 20000ppm 群の母動物において、妊娠 7~20 日の摂餌量に有意な増加が認められたが、妊娠期間中の摂餌量の増加は検体投与による悪影響ではないと考えられた。F1 親世代において、体重、体重増加量及び摂餌量において、試験期間を通して（妊娠期間及び哺育期間を含む）検体の影響は認められなかった。

肝臓重量において、F0 及び F1 親世代ともに 20000ppm 群で高く、F0 親世代の雌の絶対重量、雌雄の対体重比、F1 親世代の雌の対体重比は統計学的有意差が認められた。脾臓重量には対照群と各投与群の間に差がなかった。

F0 及び F1 親世代の剖検及び病理組織学的検査において、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。F0 及び F1 親世代の雌雄の交尾率、受胎率及び授精率、妊娠期間、出産率、出産児数に検体の影響はなく、分娩異常も認められなかった。

<児動物への影響>

F1 児動物において、2000 及び 20000ppm 群の出産時生存率（それぞれ 96.8%及び 96.6%）が対照群の値（99.5%）より低く、その差は小さいものの統計学的に有意であった。しかし、両群の生存率は試験施設の背景データ（92.8~100.0%:1985~1989 年の 9 試験）の範囲内であり、対照群の生存率が高かったことに起因する変動と考えられ、検体投与の影響ではないと判断された。その後の哺育期間中の生存率は対照群と同様であった。F2 児動物において、200ppm 群で 4 日生存率が有意に低かったが、2000ppm 以上では対照群と差はないことから検体投与の影響ではないと考えられた。また、離乳率において、200ppm 以上の群で有意な高値を示したが、対照群の 1 母動物の全哺育児が死亡したことによる生存率の低値（92.9%）に起因する変動であり、検体投与の悪影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

F1 及び F2 児動物の体重、性比において、20000ppm までの濃度では検体投与の影響は認められなかった。

死亡例、離乳時または離乳後の期間中に屠殺した F1 及び F2 児の外表面検査及び剖検において、検体に起因する所見は認められなかった。

以上の結果から、ラットの 2 世代繁殖毒性試験の影響として 20000 ppm の雌雄の親動物において肝臓重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2000 ppm (雄 157.05~160.72 mg/kg/日、雌 188.37~191.38 mg/kg/日) と判断された。また、最高投与量の 20000 ppm 及びそれ以下の濃度において、繁殖機能に対する影響は認められなかった。