

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(12) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 15)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1997 年

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley系 (Crj:CD) ラット、開始時雄 6 週齢、雌 5 週齢、
1 群雌雄各 50 匹 (主群) + 30 匹 (衛星群)

投与 26、52 及び 78 週後に衛星群の各群雌雄 10 匹 (78 週後には衛星群の全生存動物) を中間屠殺した。

投与期間 : 24 ヶ月 (1994 年 12 月 19 日 ~ 1996 年 12 月 24 日)

投与方法 : 検体を 0、3000、10000 及び 30000ppm の濃度で飼料に混入し、24 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 または 2 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 主群及び衛星群の全動物について、一般状態及び生死を毎日観察した。

主群において、対照群と比べ統計学的有意差の認められた症状を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
行動 : 自発運動減少								
呼吸 : 呼吸緩徐								
眼周囲部 : 眼瞼下垂								
鼻周囲部 : 触毛脱毛								
外表 : 創傷 腫瘍 脱毛 被毛の汚れ 被毛湿潤								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

30000ppm 投与群では、雄で投与第 24 週、雌で投与第 23 週から全ケージに軟便が継続して観察されたが、群飼育のため個体数の特定は行わなかった。又、雄で呼吸緩徐、腫瘤及び被毛の汚れ、雌で被毛湿潤の増加がみられた。雄の腫瘤の増加は主として尾の腫瘤によるもので、肉眼的には皮膚の肥厚部として観察された。又、組織学的には毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎/毛嚢膿瘍であり、腫瘍性病変ではなかった。これらは、軟便により尾部皮膚が不衛生となり座瘡様の病変が生じた可能性が考えられた。雄の被毛の汚れは主として外陰部及び肛門周囲の汚れであり、肛門周囲の汚れは軟便に関連した変化と思われた。雄の外陰部の被毛の汚れ及び呼吸緩徐、雌の主として外陰部に認められた被毛湿潤は、全身状態の悪化に伴った症状であり、特異的な毒性を示す変化とは考えられなかった。その他は、いずれも用量相関性のない変動あるいは減少であり、毒性学的に意義はないと判断した。

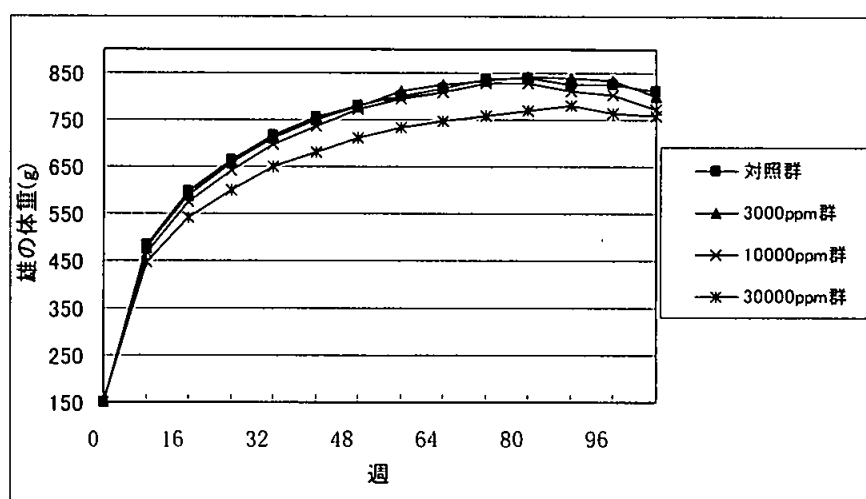
試験終了時の主群の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	3000	10000	30000
死亡率 (%)	雄			
	雌			

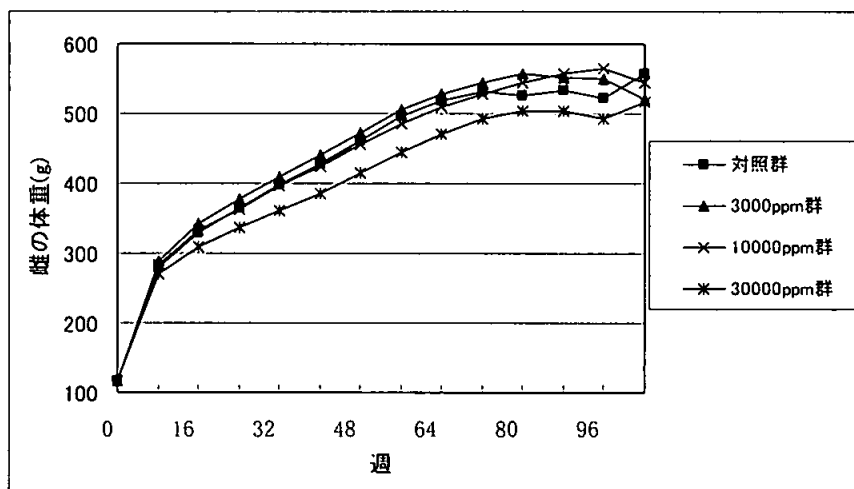
検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

体重変化：主群及び衛星群について、投与開始から 13 週間は週 1 回、その後 16 週からは 4 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定し、剖検時あるいは廃棄(衛星群の途中死亡例)直前に最終体重を測定した。

体重変化の概要を以下に図示する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



30000ppm 投与群の雌雄では投与期間を通じて、又、10000ppm 投与群の雄では最初の数週間に統計学的に有意な体重増加抑制、その後は抑制傾向が認められた。

摂餌量及び食餌効率：主群について、投与開始から 13 週間は週 1 回、その後 16 週からは 4 週間に 1 回摂餌量を測定した。又、投与 1 週から 13 週までの食餌効率を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

摂餌量

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		3000	10000	30000	3000	10000	30000
投与週	1						
	4						
	5						
	48						
	80						
	平均						

30000ppm 投与群の雄では試験初期の摂餌量が対照群より低い傾向にあり、第 1 週及び 4 週時には有意差も認められた。しかしながら、全期間を通じての摂餌量は全ての投与群で対照群と同等であった。

食餌効率は、30000ppm 投与群の雌雄では 13 週まで、10000ppm 投与群の雄では 6 週まで低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		3000	10000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	104.0	354	1127
	雌	114.7	393	1247

血液学的検査：投与 26、52 及び 78 週後に衛星群の、104 週後に主群の各群雌雄 10 匹ずつ (78 週後には衛星群の全生存動物) を対象として、後大静脈から採血し、下記項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期	26 週 / 52 週 / 78 週			104 週		
	投与量 (ppm)	3000	10000	30000	3000	10000	30000
雄	ヘマトクリット値						
	血小板数						

30000ppm 投与群雄で、ヘマトクリット値の増加及び血小板数の減少が認められた。しかし、同時期の対照群では 10 匹中 9 匹で後肢臍部に胼胝を形成しており、潰瘍化した胼胝からの出血による貧血がみられ、これに対し、30000ppm 投与群では 10 匹中 1 匹しか認められず、対照群値の異常によるものと考えられた。

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、下記項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期	26 週			52 週			78 週			104 週		
	投与量 (ppm)	3000	10000	30000	3000	10000	30000	3000	10000	30000	3000	10000	30000
雄	ALP												
	GPT												
	A/G 比												
	塩素												
雌	ALP												
	クレアチン												
	総蛋白												
	アルブミン												
	グロブリン												
	A/G 比												
	血糖												
総ビリルビン													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

30000ppm 投与群の雄でみられた A/G 比の増加は、対照群の多くの動物で膀胱が認められたことから、対照群値が低かったために生じた有意差と推察された。

同群雌では、52 週後にアルカリホスファターゼ活性の増加がみられたが、他の検査時期には異常はなく、検体投与との関連性は明らかではなかった。

その他の変動は、体重増加抑制に関連した二次的変化、用量相関性のない変化、毒性学的に意味のない変化であった。

尿検査；投与 26、52 及び 78 週時に衛星群の、104 週時に主群の各群雌雄 10 匹ずつ (78 週時には衛星群の全生存動物) を対象として採尿し、下記項目を検査した。

比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿量、尿色、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期	26 週			52 週			78 週			104 週		
	投与量 (ppm)	3000	10000	30000	3000	10000	30000	3000	10000	30000	3000	10000	30000
雄	pH												
	蛋白質												
	尿量												
雌	pH												
	尿色												

30000ppm 投与群の雌雄及び 10000ppm 投与群雄で尿 pH の低下及び低下傾向が認められた。本検体はほとんど代謝されることなく尿中に排泄され、尿中では解離して遊離酸を形成して酸性尿をもたらすことが明らかにされており、pH の低下はその特性を反映するものであり、毒性学的意義はないと判断された。

また、30000ppm 投与群雄でみられた蛋白質の低下は、泌尿器系臓器の異常を示唆する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義があるとは考えられなかった。

104 週時に雌で認められた尿色の濃色化は、他の検査時期にはみられず、また、他の検査項目においても関連した異常は認められなかったことから、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。3000ppm 投与群雄でみられた尿量の増加は、用量相関性のない変化であり、偶発的なものと考えられた。

眼科学的検査；馴化期間中に全動物について、投与 103 週時に対照群及び 30000ppm 投与群の全生存動物について検査した。

検体投与に起因した異常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三井化学アグロ株式会社にある。

臓器重量；投与 26、52 及び 78 週後に衛星群、104 週後に主群の血液学的検査に用いた動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝、腎、副腎、精巣、盲腸

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	26 週			52 週			78 週			104 週		
		3000	10000	30000	3000	10000	30000	3000	10000	30000	3000	10000	30000
雄	脳：対体重比												
	肝：対体重比												
	精巣：対体重比												
	盲腸：重量 対体重比												
雌	腎：対体重比												
	盲腸：重量 対体重比												

10000ppm 以上の投与群の雌雄で認められた盲腸重量の増加及び増加傾向は、検体投与に関連した変化と判断した。104 週後に 3000ppm 投与群の雌でみられた盲腸重量の増加は、同時期の 10000ppm 投与群の盲腸重量より高く、また、他の検査で関連性のある変化が全く認められないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。その他の変動は一時的であり、低体重に伴う変化あるいは偶発的な変化と考えられた。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
26 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	盲腸：膨満								
52 週	検査動物数								
	肛門周囲：被毛の汚れ								
78 週	検査動物数								
	盲腸：膨満								
死亡・切迫殺	検査動物数								
	外表：触毛脱毛								
	前肢：被毛の汚れ								
	腎：表面粗造								
	下垂体：腫瘤								
	副腎：腫大								
	皮膚：脱毛 肥厚部 臍部胼胝								
	胸腔：胸水								
最終屠殺	検査動物数								
	盲腸：膨満								
	子宮：腫瘤								
	皮膚：臍部胼胝								

(つづき)

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
全 動 物	検査動物数	76	75	80	78	78	79	78	78
	前肢：被毛の汚れ								
	盲腸：膨満								
	副腎：腫瘤								
	皮膚：脱毛 肥厚部 臍部膀胱								
	胸腔：胸水								

30000ppm 投与群の雌雄で盲腸の膨満及び皮膚肥厚部、雄で被毛の汚れの発生頻度の増加が認められた。また、10000ppm 投与群の雌でも皮膚肥厚部が増加し、検体投与に関連した変化と判断された。

30000ppm 投与群雌の脱毛の発生頻度の増加は、発生部位に特異性はなく、組織学的にも対応する異常は認められなかったため、その毒性学的意義は不明であった。また、30000ppm 投与群雌の死亡・切迫殺で臍部膀胱の増加がみられたが、全動物でははっきりとした用量相関性を欠いていることから、偶発的な変化と推察された。30000ppm 投与群雄の死亡・切迫殺で腎臓の表面粗造の発生頻度が増加したが、これは組織学的に中等度から高度の慢性腎症によるものであり、同群では死亡し始めるのが対照群に比べ遅かったため、死亡・切迫殺動物における老齢動物の割合が高くなったものと考えられた。

その他は、いずれも用量相関性のない変動あるいは減少であり、毒性学的に意義はないと判断した。

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、下記組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨及び骨髓、膝関節、リンパ節、心、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝、脾、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1(81~83頁)に示す。

30000ppm 投与群雌雄及び10000ppm 投与群雌で、毛嚢角化亢進及び毛嚢炎/毛嚢膿瘍の発生頻度の増加が認められた。

剖検で膨満のみられた盲腸粘膜に異常は認められなかった。

その他、認められた種々の変動はいずれも用量相関性のない変動あるいは減少であり、毒性学的に意義はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 (84～88 頁) に示す。

下垂体腫瘍、乳腺腫瘍及び甲状腺腫瘍の発生頻度が本系統においては高かったが、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。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 か月間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、10000ppm 投与群では雄で試験初期に食餌効率の低下を伴う体重増加抑制、雌で皮膚肥厚部 (毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎／毛嚢膿瘍) の増加が、10000ppm 以上の投与群の雌雄で盲腸重量の増加、30000ppm 投与群の雌雄で食餌効率の低下を伴う体重増加抑制、軟便、盲腸膨満、皮膚肥厚部 (毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎／毛嚢膿瘍) の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3000ppm (雄 104.0mg/kg/day、雌 114.7mg/kg/day) であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 1 非腫瘍性病変

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
26週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心：心筋萎縮／線維化								
	骨髓(大腿骨)：造血亢進								
	骨髓(胸骨)：造血亢進								
	骨髓(椎骨)：造血亢進								
	脾：髓外造血亢進								
	肺：泡沫細胞集簇								
	大腸：肉芽腫								
	肝：限局性肝細胞脂肪化 ペリオーシス 小肉芽腫								
	腎：慢性腎症 腎盂炎／腎盂腎炎								
	前立腺：前立腺炎								
	甲状腺：C細胞過形成								
	52週	検査動物数							
心：心筋萎縮／線維化									
骨髓(大腿骨)：造血亢進									
骨髓(胸骨)：造血亢進									
骨髓(椎骨)：造血亢進									
脾：髓外造血亢進									
肺：泡沫細胞集簇									
大腸：肉芽腫									
肝：限局性肝細胞脂肪化 小肉芽腫 胆管増殖									
脾：外分泌腺細胞萎縮									
腎：慢性腎症 腎盂粘膜石灰沈着 腎盂炎／腎盂腎炎									
前立腺：前立腺炎									
甲状腺：C細胞過形成									
78週	検査動物数								
	心：心筋萎縮／線維化								
	骨髓(大腿骨)：造血亢進								
	骨髓(胸骨)：造血亢進								
	骨髓(椎骨)：造血亢進								
	脾：髓外造血亢進								
	肺：泡沫細胞集簇								
	大腸：肉芽腫								
	肝：限局性肝細胞脂肪化 肝海綿状変性 ペリオーシス 小肉芽腫 胆管増殖								
	脾：外分泌腺細胞萎縮 動脈炎								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 2 非腫瘍性病変

検査時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
78 週	腎：慢性腎症 腎盂粘膜石灰沈着 腎盂炎／腎盂腎炎								
	前立腺：前立腺炎								
	甲状腺：C細胞過形成								
	副腎：皮質過形成 ペリオースス								
	皮膚：毛嚢炎／毛嚢膿瘍 毛嚢角化亢進 趾部肉芽腫								
	乳腺：腺増生								
死亡・ 切迫殺	検 査 動 物 数								
	心：心筋萎縮／線維化								
	骨髓(大腿骨)：造血亢進								
	骨髓(胸骨)：造血亢進								
	骨髓(椎骨)：造血亢進								
	リンパ節(頸部)：形質細胞過形成								
	脾：髓外造血亢進								
	肺：泡沫細胞集簇								
	大腸：肉芽腫								
	肝：限局性肝細胞脂肪化 肝海綿状変性 ペリオースス 小肉芽腫 胆管増殖								
	脾：外分泌腺細胞萎縮 動脈炎								
	腎：慢性腎症 腎盂粘膜石灰沈着 腎盂炎／腎盂腎炎								
	精巣：動脈炎								
	前立腺：前立腺炎								
	甲状腺：C細胞過形成								
	副腎：皮質過形成 ペリオースス								
	坐骨神経：神経線維変性								
	皮膚：毛嚢炎／毛嚢膿瘍 毛嚢角化亢進 趾部肉芽腫								
	乳腺：腺増生								
	最終屠殺	検 査 動 物 数							
心：心筋萎縮／線維化									
骨髓(大腿骨)：造血亢進									
骨髓(胸骨)：造血亢進									
骨髓(椎骨)：造血亢進									
リンパ節(頸部)：形質細胞過形成									
脾：髓外造血亢進									
肺：泡沫細胞集簇									
大腸：肉芽腫									
肝：限局性肝細胞脂肪化									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 3 非腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
最終屠殺	肝：肝海綿状変性 ペリオーシス 小肉芽腫 胆管増殖								
	膵：外分泌腺細胞萎縮 動脈炎								
	腎：慢性腎症 腎盂粘膜石灰沈着 腎盂炎／腎盂腎炎								
	精巣：動脈炎								
	前立腺：前立腺炎								
	甲状腺：C細胞過形成								
	副腎：皮質過形成 ペリオーシス								
	坐骨神経：神経線維変性								
	皮膚：毛嚢炎／毛嚢膿瘍 毛嚢角化亢進 趾部肉芽腫								
	乳腺：腺増生								
	全動物	検査動物数							
心：心筋萎縮／線維化									
骨髓(大腿骨)：造血亢進									
骨髓(胸骨)：造血亢進									
骨髓(椎骨)：造血亢進									
リパ節(頸部)：形質細胞過形成									
脾：髓外造血亢進									
肺：泡沫細胞集簇									
大腸：肉芽腫									
肝：限局性肝細胞脂肪化 肝海綿状変性 ペリオーシス 小肉芽腫 胆管増殖									
膵：外分泌腺細胞萎縮 動脈炎									
腎：慢性腎症 腎盂粘膜石灰沈着 腎盂炎／腎盂腎炎									
精巣：動脈炎									
前立腺：前立腺炎									
甲状腺：C細胞過形成									
副腎：皮質過形成 ペリオーシス									
坐骨神経：神経線維変性									
皮膚：毛嚢炎／毛嚢膿瘍 毛嚢角化亢進 趾部肉芽腫									
乳腺：腺増生									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 1 腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000	
26週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	子宮：ポリープ/内膜ポリープ (B)									
	下垂体：前葉腺腫 (B)									
52週	検査動物数									
	子宮：ポリープ/内膜ポリープ (B)									
	膈：ポリープ (B)									
	下垂体：前葉腺腫 (B)									
	甲状腺：濾胞腺腫 (B)									
	C細胞腺腫 (B)									
	骨(大腿骨)：骨軟骨腫 (B)									
	皮膚：乳頭腫 (B) 線維腫 (B)									
乳腺：線維腺腫 (B)										
78週	検査動物数									
	肺：腺腫 (B)									
	肝：肝細胞腺腫 (B)									
	子宮：腺癌 (M)									
	膈：ポリープ (B)									
	下垂体：前葉腺腫 (B)									
	甲状腺：C細胞腺腫 (B)									
	副腎：皮質腺腫 (B) 褐色細胞腫 (B)									
	耳介：乳頭腫 (B)									
	皮膚：角化棘細胞腫 (B) 線維腫 (B) 脂肪腫 (B)									
	乳腺：腺腫 (B) 線維腺腫 (B) 腺癌 (M)									
	死亡・ 切迫殺	検査動物数								
		全身性：組織球性肉腫 (M) 悪性線維性組織球腫 (M) 骨髓性白血病 (M) 悪性リンパ腫 (M)								
心：神経鞘腫 (B)										
脾：組織球性肉腫 (M)										
鼻腔：扁平上皮癌 (M)										
肺：腺腫 (B) 腺癌 (M)										
小腸：悪性神経鞘腫 (M)										
肝：肝細胞腺腫 (B) 肝細胞癌 (M)										
脾：腺房細胞腺腫 (B) 島細胞腺腫 (B) 島細胞癌 (M)										
腎：腺腫 (B) 移行細胞癌 (M)										
膀胱：乳頭腫 (B)										
精巣：間細胞腫 (B)										
子宮：ポリープ/内膜ポリープ (B) 悪性神経鞘腫 (M)										

(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三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 2 腫瘍性病変

検査時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌				
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000	
死亡・ 切迫殺	腫：ポリープ (B) 平滑筋肉腫 (M)									
	陰核腺：扁平上皮癌 (M)									
	下垂体：前葉腺腫 (B)									
	甲状腺：濾胞腺腫 (B) C細胞腺腫 (B) 濾胞腺癌 (M) C細胞癌 (M)									
	副腎：皮質腺腫 (B) 神経節性神経腫 (B) 褐色細胞腫 (B) 皮質腺癌 (M)									
	大脳：膠腫 (B) 髄膜腫 (B) 悪性細網症 (M)									
	小脳：顆粒細胞腫 (B)									
	骨(大腿骨)：骨軟骨腫 (B)									
	骨(その他)：骨軟骨腫 (B) 骨肉腫 (M)									
	耳：ジンバル腺癌 (M)									
	耳介：線維腫 (B)									
	皮膚：乳頭腫 (B) 角化棘細胞腫 (B) 基底細胞腺腫 (B) 線維腫 (B) 脂肪腫 (B) 扁平上皮癌 (M) 脂肪肉腫 (M) 血管肉腫 (M) 悪性血管外皮細胞腫 (M) 骨肉腫 (M) 組織球性肉腫 (M)									
	乳腺：腺腫 (B) 線維腺腫 (B) 腺癌 (M)									
	胸腔：悪性中皮腫 (M)									
	腹腔：悪性神経鞘腫 (M) 悪性中皮腫 (M)									
	最終屠殺	検査動物数								
		全身性：単核球性白血病 (M)								
		心：神経鞘腫 (B)								
		肺：腺腫 (B) 扁平上皮癌 (M)								
		腺胃：平滑筋肉腫 (M)								
		小腸：平滑筋腫 (B) 腺癌 (M)								
		大腸：悪性組織球腫 (M)								
	肝：肝細胞腺腫 (B) 肝細胞癌 (M)									

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

表 2 - 3 腫瘍性病変

検査時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
最 終 屠 殺	膵：腺房細胞腺腫 (B)								
	島細胞腺腫 (B)								
	島細胞癌 (M)								
	腎：腺腫 (B)								
	脂肪腫 (B)								
	精巣：間細胞腫 (B)								
	凝固腺：腺腫 (B)								
	卵巣：顆粒膜細胞腫 (B)								
	黄体腫 (B)								
	子宮：ホリブ/内膜ホリブ (B)								
	顆粒細胞腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	下垂体：前葉腺腫 (B)								
	中間葉腺腫 (B)								
	前葉腺癌 (M)								
	甲状腺：濾胞腺腫 (B)								
	C細胞腺腫 (B)								
	C細胞癌 (M)								
	副腎：皮質腺腫 (B)								
	褐色細胞腫 (B)								
	大脳：膠腫 (B)								
	悪性細網症 (M)								
	小脳：顆粒細胞腫 (B)								
	骨(脊椎)：脊索腫 (B)								
	骨(その他)：骨軟骨腫 (B)								
	眼：神経鞘腫 (B)								
	耳介：乳頭腫 (B)								
	悪性神経鞘腫 (M)								
	皮膚：乳頭腫 (B)								
	角化棘細胞腫 (B)								
毛嚢上皮腫 (B)									
皮脂腺腫 (B)									
基底細胞腺腫 (B)									
線維腫 (B)									
脂肪腫 (B)									
基底細胞癌 (M)									
線維肉腫 (M)									
悪性神経鞘腫 (M)									
乳腺：腺腫 (B)									
線維腺腫 (B)									
腺癌 (M)									
腹腔：脂肪腫 (B)									
悪性神経鞘腫 (M)									
全 動 物	検 査 動 物 数								
	全身性：組織球性肉腫 (M)								
	悪性線維性組織球腫 (M)								
	骨髄性白血病 (M)								
	悪性リンパ腫 (M)								
	単核球性白血病 (M)								
	心：神経鞘腫 (B)								
脾：組織球性肉腫 (M)									

(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三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 4 腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
全 動 物	鼻腔：扁平上皮癌 (M)								
	肺：腺腫 (B)								
	扁平上皮癌 (M)								
	腺癌 (M)								
	腺胃：平滑筋肉腫 (M)								
	小腸：平滑筋腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	悪性神経鞘腫 (M)								
	大腸：悪性組織球腫 (M)								
	肝：肝細胞腺腫 (B)								
	肝細胞癌 (M)								
	脾：腺房細胞腺腫 (B)								
	島細胞腺腫 (B)								
	島細胞癌 (M)								
	腎：腺腫 (B)								
	脂肪腫 (B)								
	移行細胞癌 (M)								
	膀胱：乳頭腫 (B)								
	精巣：間細胞腫 (B)								
	凝固腺：腺腫 (B)								
	卵巣：顆粒膜細胞腫 (B)								
	黄体腫 (B)								
	子宮：ポリープ/内膜*リブ (B)								
	顆粒細胞腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	悪性神経鞘腫 (M)								
	膣：ポリープ (B)								
	平滑筋肉腫 (M)								
	陰核腺：扁平上皮癌 (M)								
	下垂体：前葉腺腫 (B)								
	中間葉腺腫 (B)								
	前葉腺癌 (M)								
甲状腺：濾胞腺腫 (B)									
C細胞腺腫 (B)									
濾胞腺癌 (M)									
C細胞癌 (M)									
副腎：皮質腺腫 (B)									
神経節性神経腫 (B)									
褐色細胞腫 (B)									
皮質腺癌 (M)									
大脳：膠腫 (B)									
髄膜腫 (B)									
悪性細網症 (M)									
小脳：顆粒細胞腫 (B)									
骨(大腿骨)：骨軟骨腫 (B)									
骨(脊椎)：脊索腫 (B)									
骨(その他)：骨軟骨腫 (B)									
骨肉腫 (M)									
眼：神経鞘腫 (B)									
耳：ジンバル腺癌 (M)									

(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三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 5 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	3000	10000	30000	0	3000	10000	30000
全 動 物	耳介：乳頭腫 (B)									
	線維腫 (B)									
	悪性神経鞘腫 (M)									
	皮膚：乳頭腫 (B)									
	角化棘細胞腫 (B)									
	毛嚢上皮腫 (B)									
	皮脂腺腫 (B)									
	基底細胞腺腫 (B)									
	線維腫 (B)									
	脂肪腫 (B)									
	扁平上皮癌 (M)									
	基底細胞癌 (M)									
	線維肉腫 (M)									
	脂肪肉腫 (M)									
	血管肉腫 (M)									
	悪性血管外皮細胞腫 (M)									
	骨肉腫 (M)									
	悪性神経鞘腫 (M)									
	組織球性肉腫 (M)									
	乳腺：腺腫 (B)									
	線維腺腫 (B)									
	腺癌 (M)									
	胸腔：悪性中皮腫 (M)									
腹腔：脂肪腫 (B)										
悪性神経鞘腫 (M)										
悪性中皮腫 (M)										
合 計	検 査 動 物 数									
	腫 瘍 数	良 性								
		悪 性								
	腫 瘍 総 数									
	担 腫 瘍 動 物 数	良 性								
		悪 性								
担 腫 瘍 動 物 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三井化学アグロ株式会社にある。

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 16)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1997 年

検体の純度：

供試動物：ICR系(Crj:CD-1)マウス、開始時5週齢、1群雌雄各50匹

投与期間：18ヵ月(78週間：1995年3月2日～1996年9月6日)

投与方法：検体を0、1600、8000及び40000ppmの濃度で飼料に混入し、18ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定の根拠：

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。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた症状を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
投与量 (ppm)	0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
鼻周囲部：触毛脱毛								
肛門：腫瘍								
外表：創傷 びらん/潰瘍 腫脹 腫瘍 皮膚蒼白 脱毛 被毛湿潤								

40000ppm 投与群の雄では投与第21週、雌では投与第20週から全ケージで軟便が観察されたが、群飼育のため発生頻度は特定できなかった。また、雄で皮膚蒼白及び肛門の腫瘍の有意な増加が認められた。

肛門の腫瘍は病理組織学的にはびらん/潰瘍であり、軟便が長時間持続することにより、二次的に誘発されたものと推察した。

皮膚蒼白の増加は、一般状態の悪化によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

40000ppm 投与群の雄及び1600ppm 投与群の雌で、触毛脱毛の増加がみられたが、皮膚病変の増加は認められず、また、雌では高量投与群で増加がみられないことから、検体投与の影響とは判断しなかった。

その他は、いずれも用量相関性のない変動あるいは減少であり、毒性学的に意義のない変化と判断した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

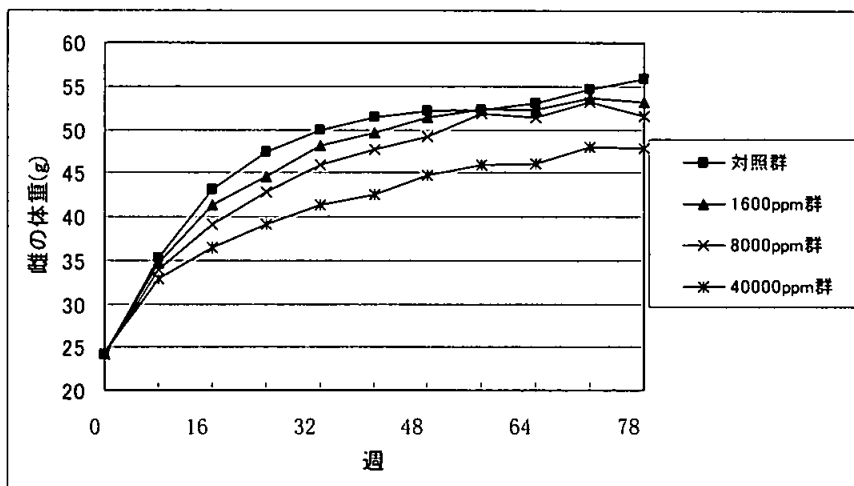
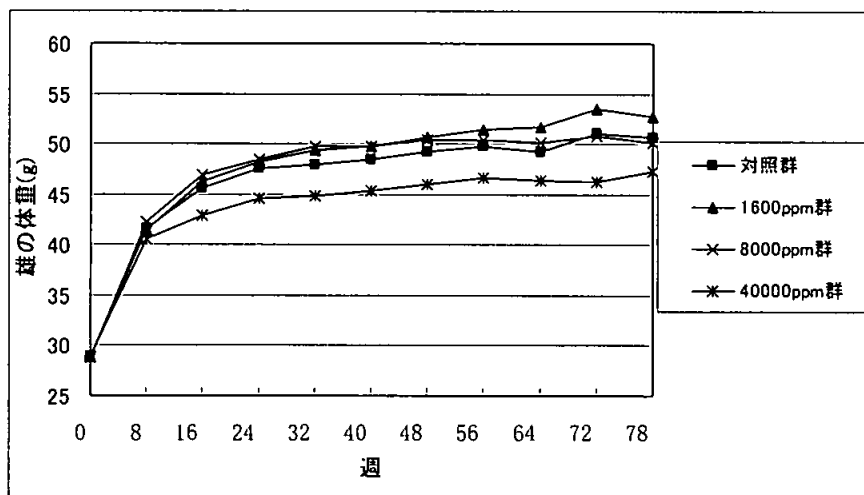
投与量 (ppm)		0	1600	8000	40000
死亡率 (%)	雄				
	雌				

生命表解析

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

体重変化；投与開始から13週間は週1回、その後16週から4週間に1回すべての生存動物の体重を測定し、剖検時に最終体重を測定した。

体重変化の概要を以下に図示する。



40000ppm 投与群の雌雄では投与期間を通じて、また、8000ppm 投与群の雌では第6週及び第9～24週に統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後 16 週から 4 週間に 1 回摂餌量を測定した。また、投与 1 週から 13 週までの食餌効率を算出した。
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

摂餌量

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		1600	8000	40000	1600	8000	40000
投与週	1						
	4						
	8						
	12						
	20						
	28						
	40						
	48						
	68						
	平均						

40000ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下が認められた。

また、食餌効率は 40000ppm 投与群雄 8000ppm 投与群の雌で低下し、その程度は対照群と比較して 40000ppm 投与群雄で 91%、雌で 76%及び 8000ppm 投与群の雌で 84%であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		1600	8000	40000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	165.0	838.1	4348
	雌	153.2	786.8	4116

血液学的検査；投与後 52 週時に対照群及び 40000ppm 投与群の雌雄各 10 匹、試験終了時に雄では対照群及び 40000ppm 投与群の各 10 匹、雌では全投与群の各 10 匹を対象として、尾端部切断により採血し、白血球百分率を測定した。切迫殺動物については雄では対照群、8000ppm 及び 40000ppm 投与群、雌では対照群及び 40000ppm 投与群について同様に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期	52 週	終了時			切迫殺	
	投与量 (ppm)	40000	1600	8000	40000	8000	40000
雄	リンパ球 ^a						
	分葉核好中球 ^a						
雌	リンパ球 ^b						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

これらは、雄では皮膚病変、雌では悪性リンパ腫の影響により対照群値に変動が生じ、有意差がみられたもので偶発的変化と判断した。

尿検査；投与 21 週時に雄の各群 20 匹ずつを対象として採尿し、以下の項目を検査した。

ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄		
	1600	8000	40000
pH			
蛋白質			

8000 及び 40000ppm 投与群の雄で尿 pH の低下が認められた。

本検体はほとんど代謝されることなく尿中に排泄され、尿中では解離して遊離酸を形成して酸性尿をもたらすことが明らかにされており、pH の低下により膀胱等に組織障害が生じなかつたので、検体投与による毒性とは判断できなかった。

また、蛋白質の低下は、泌尿器系臓器の病変に有意な増加がみられなかつたことから、毒性変化とは考えなかつた。

臓器重量；試験終了時の各群雌雄 10 匹ずつを対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝(胆嚢を含む)、腎、副腎、精巣、盲腸

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	1600	8000	40000	1600	8000	40000
腎：対体重比						
盲腸：重量 対体重比						

盲腸重量の増加は、前述の 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 No. 9)でもみられており、検体投与に起因する変化と判断した。雌の 40000ppm 投与群でみられた腎対体重比の増加は、関連する病理組織学的所見の増加が認められなかつたので、偶発的な変動と判断した。

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

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
死亡・切迫殺	検査動物数	24	16	23	21	18	14	10	15
	リンパ節(腸間膜)：腫大								
	リンパ節(その他)：腫大								
	腎：表面粗造								
	皮膚：脱毛 創傷 びらん/潰瘍								
最終屠殺	検査動物数								
	外表：触毛脱毛 外陰部被毛汚れ								
	脾：腫大								
	肺：腫瘤								
	盲腸：膨満								
	腎：嚢胞								
	子宮：嚢胞								
	皮膚：脱毛								
全動物	検査動物数								
	外表：触毛脱毛								
	リンパ節(頸部)：腫大								
	リンパ節(腸間膜)：腫大								
	脾：腫大								
	肺：腫瘤								
	盲腸：膨満								
	肛門：脱肛								
	腎：退色 表面粗造								
	精巣：萎縮								
	子宮：嚢胞								
	眼球：白濁								
	耳介：部分欠失								
皮膚：脱毛 創傷 びらん/潰瘍 腫脹									

40000ppm 投与群雌雄で盲腸の膨満が、雄で肛門の脱肛の発生頻度の増加が認められ、検体投与に関連した変化と考えられた。触毛脱毛が雄の最終屠殺動物及び全動物で増加したが、雌の 40000ppm 投与群の最終屠殺動物では有意に減少しており、検体投与の影響とは判断できなかった。また、リンパ節腫大の発生頻度の増加がみられたが、腫大の原因となるような病理組織学的所見の増加が認められなかったため、検体投与と関連性のない偶発的变化と解釈した。

その他は、いずれも用量相関性のない変動あるいは減少であり、毒性学的に意義はないと判断した。

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

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨及び骨髓、膝関節、リンパ節、心、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝、胆嚢、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

脾、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1(95~96頁)に示す。

40000ppm投与群の雄で肛門のびらん/潰瘍の発生頻度の増加が認められた。

1600ppm投与群の雄で、全動物における肺の肺胞上皮過形成の発生頻度の増加がみられたが、高量投与群では増加していないため、偶発性の変動と判断した。

その他、認められた病変の発生頻度の変動はいずれも減少であるため、毒性学的意義はないと判断した。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2(97~99頁)に示す。

悪性リンパ腫、肺腫瘍及び肝腫瘍の発生頻度が本系統においては高かったが、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。

以上の結果から、本剤のマウスに対する78週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、8000ppm投与群の雌で食餌効率の低下を伴った体重増加抑制がみられ、40000ppm投与群では雌雄で摂餌量及び食餌効率の低下を伴った体重増加抑制、盲腸の膨満及び盲腸重量の増加が、また、雄では肛門のびらん/潰瘍の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は雄では8000ppm(838.1mg/kg/day)、雌では1600ppm(153.2mg/kg/day)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 1 非腫瘍性病変

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
	検査動物数	24	16	23	21	18	14	10	15
死亡・ 切迫殺	骨髓(大腿骨)：造血亢進								
	骨髓(胸骨)：造血亢進								
	骨髓(椎骨)：造血亢進								
	胸腺：リンパ細胞過形成								
	リンパ節(頸部)：形質細胞過形成								
	リンパ節(腸間膜)：骨髓球系細胞集簇								
	脾：髓外造血亢進 アミロイド沈着								
	肺：肺胞上皮過形成								
	腺胃：粘膜上皮過形成								
	小腸：アミロイド沈着								
	肛門：びらん／潰瘍								
	肝：小肉芽腫 アミロイド沈着								
	腎：皮質嚢胞 糸球体アミロイド沈着 慢性糸球体腎炎								
	膀胱：管腔拡張(尿貯留)								
	卵巣：嚢胞								
	子宮：アミロイド沈着								
	甲状腺：濾胞拡張 アミロイド沈着								
	上皮小体：アミロイド沈着								
	副腎：被膜下細胞増生								
	眼球：白内障								
	膝関節：軟骨増生								
	皮膚：皮膚炎 皮下膿瘍								
		検査動物数							
最終屠殺	骨髓(大腿骨)：造血亢進								
	骨髓(胸骨)：造血亢進								
	骨髓(椎骨)：造血亢進								
	胸腺：リンパ細胞過形成								
	リンパ節(頸部)：形質細胞過形成								
	リンパ節(腸間膜)：骨髓球系細胞集簇								
	脾：髓外造血亢進 アミロイド沈着								
	肺：肺胞上皮過形成								
	腺胃：粘膜上皮過形成								
	小腸：アミロイド沈着								
	肛門：びらん／潰瘍								
	肝：小肉芽腫 アミロイド沈着								
	腎：皮質嚢胞 糸球体アミロイド沈着 慢性糸球体腎炎								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 2 非腫瘍性病変

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
最終屠殺	膀胱：管腔拡張(尿貯留)								
	卵巣：嚢胞								
	子宮：アミロイド沈着								
	甲状腺：濾胞拡張 アミロイド沈着								
	上皮小体：アミロイド沈着								
	副腎：被膜下細胞増生								
	眼球：白内障								
	膝関節：軟骨増生								
	皮膚：皮膚炎 皮下膿瘍								
全動物	検査動物数								
	骨髓(大腿骨)：造血亢進								
	骨髓(胸骨)：造血亢進								
	骨髓(椎骨)：造血亢進								
	胸腺：リンパ細胞過形成								
	リンパ節(頸部)：形質細胞過形成								
	リンパ節(腸間膜)：骨髓球系細胞集簇								
	脾：髓外造血亢進 アミロイド沈着								
	肺：肺胞上皮過形成								
	腺胃：粘膜上皮過形成								
	小腸：アミロイド沈着								
	肛門：びらん/潰瘍								
	肝：小肉芽腫 アミロイド沈着								
	腎：皮質嚢胞 糸球体アミロイド沈着 慢性糸球体腎炎								
	膀胱：管腔拡張(尿貯留)								
	卵巣：嚢胞								
	子宮：アミロイド沈着								
	甲状腺：濾胞拡張 アミロイド沈着								
	上皮小体：アミロイド沈着								
	副腎：被膜下細胞増生								
	眼球：白内障								
	膝関節：軟骨増生								
	皮膚：皮膚炎 皮下膿瘍								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 1 腫瘍性病変

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
死亡・ 切迫殺	検査動物数								
	全身性：骨髓性白血病 (M)								
	悪性リンパ腫 (M)								
	リンパ節(腸間膜)：悪性リンパ腫 (M)								
	脾：血管肉腫 (M)								
	組織球性肉腫 (M)								
	鼻腔：腺癌 (M)								
	肺：腺腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	小腸：乳頭状腺腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	肝：肝細胞腺腫 (B)								
	血管腫 (B)								
	組織球性肉腫 (M)								
	肝細胞癌 (M)								
	精巣：血管腫 (B)								
	卵巣：血管腫 (B)								
	子宮：平滑筋肉腫 (M)								
	甲状腺：濾胞腺腫 (B)								
	副腎：良性B細胞腫 (B)								
	骨(大腿骨)：骨腫 (B)								
	骨(その他)：骨腫 (B)								
	骨肉腫 (M)								
	骨格筋(その他)：横紋筋肉腫 (M)								
	ハダ腺：腺腫 (B)								
	皮膚：血管肉腫 (M)								
	平滑筋肉腫 (M)								
骨肉腫 (M)									
基底細胞癌 (M)									
乳腺：腺癌 (M)									
胸腔：骨肉腫 (M)									
腹腔：骨肉腫 (M)									
最終屠殺	検査動物数								
	全身性：悪性リンパ腫 (M)								
	胸腺：悪性リンパ腫 (M)								
	脾：血管腫 (B)								
	肺：腺腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	小腸：腺腫 (B)								
	肝：肝細胞腺腫 (B)								
	血管腫 (B)								
	肝細胞癌 (M)								
	腎：腺腫 (B)								
膀胱：移行上皮乳頭腫 (B)									
平滑筋腫 (B)									
精巣：間細胞腫 (B)									

(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三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 2 腫瘍性病変

検査時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
最終屠殺	子宮：内膜ポリープ (B)								
	血管腫 (B)								
	平滑筋腫 (B)								
	組織球性肉腫 (M)								
	平滑筋肉腫 (M)								
	下垂体：前葉腺腫 (B)								
	甲状腺：濾胞腺腫 (B)								
	副腎：良性A細胞腫 (B)								
	褐色細胞腫 (B)								
	大脳：脂肪腫 (B)								
	骨(その他)：骨腫 (B)								
	ハダ-腺：腺腫 (B)								
	皮膚：乳頭腫 (B)								
	脂肪腫 (B)								
	血管肉腫 (M)								
	脂肪肉腫 (M)								
乳腺：腺腫 (B)									
腺癌 (M)									
腹腔：血管腫 (B)									
全動物	検査動物数								
	全身性：骨髓性白血病 (M)								
	悪性リンパ腫 (M)								
	リンパ節(腸間膜)：悪性リンパ腫 (M)								
	胸腺：悪性リンパ腫 (M)								
	脾：血管腫 (B)								
	血管肉腫 (M)								
	組織球性肉腫 (M)								
	鼻腔：腺癌 (M)								
	肺：腺腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	小腸：乳頭状腺腫 (B)								
	腺腫 (B)								
	腺癌 (M)								
	肝：肝細胞腺腫 (B)								
	血管腫 (B)								
	組織球性肉腫 (M)								
	肝細胞癌 (M)								
	腎：腺腫 (B)								
	膀胱：移行上皮乳頭腫 (B)								
	平滑筋腫 (B)								
精巣：間細胞腫 (B)									
血管腫 (B)									
卵巢：血管腫 (B)									
子宮：内膜ポリープ (B)									
血管腫 (B)									
平滑筋腫 (B)									
組織球性肉腫 (M)									
平滑筋肉腫 (M)									
下垂体：前葉腺腫 (B)									

(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三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 3 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	1600	8000	40000	0	1600	8000	40000
全 動 物	甲状腺：濾胞腺腫 (B)									
	副腎：良性A細胞腫 (B)									
	良性B細胞腫 (B)									
	褐色細胞腫 (B)									
	大脳：脂肪腫 (B)									
	骨(大腿骨)：骨腫 (B)									
	骨(その他)：骨腫 (B)									
	骨肉腫 (M)									
	骨格筋(その他)：横紋筋肉腫 (M)									
	ハダ-腺：腺腫 (B)									
	皮膚：乳頭腫 (B)									
	脂肪腫 (B)									
	基底細胞癌 (M)									
	血管肉腫 (M)									
	平滑筋肉腫 (M)									
	脂肪肉腫 (M)									
	骨肉腫 (M)									
	乳腺：腺腫 (B)									
腺癌 (M)										
胸腔：骨肉腫 (M)										
腹腔：血管腫 (B)										
骨肉腫 (M)										
合 計	検 査 動 物 数									
	腫 瘍 数	良性								
		悪性								
	腫 瘍 総 数									
	担 腫 瘍 動 物 数	良性								
		悪性								
担 腫 瘍 動 物 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三井化学アグロ株式会社にある。

イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 17)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1997 年

検体の純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時5ヵ月齢、1群雌雄各4匹

投与期間: 12ヵ月 (1996年3月27日~1997年4月3日)

投与方法: 検体を0、1600、8000及び50000ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定の根拠:

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。

50000ppm 投与群の雄の3/4例および雌の4/4例に投与期間中を通して軟便がみられた。同症状は対照群では雌雄各1/4例に試験期間の一時期に限られていたため、検体投与に起因した所見と考えられた。死亡例は認められなかった。

体重変化: 投与開始から13週間は週1回、16週以降は4週間に1回すべての動物の体重を測定し、また、剖検直前に最終体重を測定した。一元配置分散分析を用いて解析した。

50000ppm 投与群の雌雄で有意差はみられなかったが、体重増加抑制傾向(試験終了時体重は対照群に対し雄で94%、雌で98%)がみられた以外、検体投与に起因した変化は認められなかった。

摂餌量: 投与開始から13週時は週1回、16週以降は4週間に1回、すべての動物の摂餌量を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		1600	8000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	34.1	182	1203
	雌	37.1	184	1259

血液学的検査: 投与開始前、投与26及び52週時に全動物を対象として、撓側皮静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期	開始前			26週			52週		
	投与量 (ppm)	1600	8000	50000	1600	8000	50000	1600	8000	50000
雌	ヘマトクリット値									
	血色素量									
	赤血球数									

50000ppm 投与群の雌でみられたヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数の低下は、投与開始前の偶発的な低値に、検体投与に起因した軽度の貧血が加わって生じたものと考えられた。

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、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期	開始前			26週			52週		
	投与量 (ppm)	1600	8000	50000	1600	8000	50000	1600	8000	50000
雄	クレアチンホスホキナーゼ									
雌	アルブミン									
	カルシウム									
	無機リン									
	塩素									

50000ppm 投与群の雌では、投与 26 週時に塩素の上昇、投与 52 週時にアルブミン及び無機リンの低下が認められ、検体投与に起因した変化と判断された。また、投与 52 週時には、1600 及び 50000ppm 投与群の雌でカルシウムの有意な低下がみられたが、明瞭な用量依存性が認められなかったため偶発所見と判断した。

尿検査：投与開始前、投与 25 及び 51 週時に採尿して、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、外観、尿量、沈渣

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性別	検査時期	開始前			25週			51週		
	投与量 (ppm)	1600	8000	50000	1600	8000	50000	1600	8000	50000
雄	pH									
	尿量									
雌	pH									

50000ppm 投与群雌雄で尿 pH の低下が認められた。

検体投与に伴う尿の酸性化は、尿中に排泄された検体が遊離酸を形成することによって生じることが明らかにされており、直接的な毒性を示すものではないと考えられた。

眼科学的検査：投与開始前及び投与 52 週時に全動物を検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心、臍、肝、腎、脾、副腎、精巣、
卵巣、前立腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		1600	8000	50000	1600	8000	50000
下垂体	重量						
	対体重比						

1600ppm 投与群雄でみられた下垂体重量の低下は、高量投与群では認められず、偶発所見と考えられた。

肉眼的病理検査：試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した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、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨及び骨髄、リンパ節、心、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝、胆嚢、臍、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、大腿直筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

認められた主要な組織学的所見を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	1600	8000	50000	0	1600	8000	50000
限局性肺炎/限局性肉芽腫性肺炎									

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三井化学アグロ株式会社にある。

50000ppm 投与群雌の全例で限局性肺炎／限局性肉芽腫性肺炎がみられたが、病変の程度は他群の動物と同様にいずれも軽度であり、無処置の雌雄ビーグル犬にも偶発的に認められることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 12 ヶ月間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、50000ppm 投与群の雌雄で軟便及び体重増加抑制傾向が、雌で軽度の貧血及び血液生化学的検査で塩素の上昇、アルブミン及び無機リンの低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8000ppm (雄 182mg/kg/day、雌 184mg/kg/day) であると判断される。

《申請者注》

マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験及 (資料 No. 9) ビイヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 17) において、貧血 (ヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数の低下) が認められている。両試験について、貧血の発現機序及び貧血に関する考え方について考察した。

本剤を用いた一連の試験の中で、マウスの 90 日試験及びイヌの慢性毒性試験の最高用量群の雌においてのみ ヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数の低下が観察された。マウスの 90 日試験における最高用量群 (50000ppm、7435mg/kg/day 相当) の雌におけるヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数の低下の程度は何れも対照群比として、92%であった。また、MCV、MCH 及び MCHC 等の赤血球恒数に影響はないため、正球性正色素性貧血に相当すると考えられた。

本試験では網状赤血球の観察を行っていないため、貧血に対する反応性を鋭敏なパラメータを介して評価することは出来ないが、造血組織である骨髓や脾臓または肝臓等において造血亢進像は観察されていない。しかしながら、同時に機能低下像も観察されておらず、非再生性貧血としての毒性反応の特徴は明確ではなかった。

本試験において同群の雌に観察された他の毒性所見としては、投与第 1 週目のみに観察された摂餌効率の減少傾向 (対照群比 88%)、盲腸重量の増加 (相対重量の対照群比 195%)、ALP 値の増加 (対照群比 150%) 及び無機リン濃度の増加 (対照群比 128%) のみであり、貧血と直接因果関係を疑われる変化は観察されなかった。

マウスを用いた試験としては、他に 78 週間の発がん性試験がある。この試験では赤血球系のパラメータの測定は実施していないため、被検物質による貧血が起きていたかどうか

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

か直接的に判断する方法はなかったが、造血系に造血亢進像も機能低下像も観察されていないため、血液系に対する顕著な影響はなかったと考えられる。唯一、最高用量群 (40000ppm、4116mg/kg/day 相当) の雌において造血系に作用を示す腎の相対重量の増加は認められたが、組織病理学的所見では主要病変である糸球体腎炎はむしろ減少しており (対照群 14/50、40000ppm 群 7/50)、腎性貧血の可能性は考えられなかった。

イヌを用いた試験としては、慢性毒性試験の最高用量群 (50000ppm、1259mg/kg/day 相当) の雌において、ヘマトクリット値、色素量及び赤血球数が、対照群比でそれぞれ、86、86 及び 82%まで低下した。イヌにおいてもマウスと同様に、赤血球恒数に影響はなく、正球性正色素性貧血に相当すると考えられた。

本試験でもマウスの試験と同様に網状赤血球の観察を行っていないため、貧血に対する反応性を鋭敏なパラメータを介して評価することは出来ないが、造血組織への影響は観察されなかった。

本試験において観察された他の所見は、体重増加抑制傾向 (対照群比、89%)、52 週目に観察された血漿中アルブミン濃度の低下 (対照群比、89%) 及び無機リン濃度の低下 (対照群比、72%) のみであり、直接貧血の起因となる変化は観察されなかった。

イヌを用いた試験としては、他に 90 日経口投与試験がある。最高投与群 (40000ppm、1014mg/kg/day 相当) の雌においても、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理学的検査等の全ての検査項目において毒性学的影響は全く観察されず、慢性毒性試験での最高投与群の雌 (50000ppm、1259mg/kg/day 相当) ので観察された貧血所見と結びつく知見は得られていなかった。

以上のことから、マウスの 90 日試験とイヌの慢性毒性試験の最高用量群の雌で観察された貧血を、検体投与と明確に結びつける機序は不明であった。

しかしながら、貧血所見が観察されたイヌの慢性毒性試験の最高用量群は、グリホサートのイヌを用いた毒性試験の中で、投与期間が最も長く投与量も最も高いため、累積暴露量が最も多くなるであろうと推測される。

同様に、マウスにおいても、更に投与期間の長い発がん性試験を実施しているが、発がん性試験の中では赤血球パラメータの測定を実施していないため、90 日試験がこれらのパラメータを観察した最も投与期間の長い試験となる。

そのため、これらの貧血所見はいずれの実験動物種においても最も暴露量が多くなると推測される投与群において観察されており、本剤投与との因果関係を否定できないため検体影響によるものと判断した。

マウス及びイヌに認められたこれらの貧血所見は、弊社において実施したラット 90 日試験及びラット慢性/発がん性併合試験には観察されておらず、また JMPR レポート (2004) においてもグリホサートの毒性所見として動物種にかかわらず貧血は挙げられていない。貧血性変化が観察されたのは、マウス、イヌ共に非常に高い用量 (50000ppm) に暴露され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

た投与群にのみであり、その程度も軽微であることから、化合物による赤血球系に対する直接的な影響ではなく、栄養学的な要因や何らかの全身状態の変化に伴う二次的な影響であろうと推測される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(13) 繁殖毒性及び催奇形性

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 18)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1997 年

検体の純度 :

供試動物 : SD 系 (Crj:CD) ラット、投与開始時 5 週齢、1 群雌雄各 24 匹

投与期間 : P 世代 ; 投与開始から F1 児離乳時までの約 18 週間

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時までの約 18 週間 [但し、妊性確認動物
については約 21 週間]

(1996 年 4 月 23 日 ~ 1997 年 1 月 17 日)

投与方法 : 検体を 0、1200、6000 及び 30000ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。
用量設定の根拠 ;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目 : 概要を次々頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率 ; 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認 ; 雌の膣垢像の観察から発情を確かめ、雌雄 1 対 1 で同居させ、
翌朝、膣栓及び膣垢中の精子の有無を調べて交尾を確認した。妊娠の確認
は分娩及び剖検時に子宮内着床痕の有無を調べて行った。

交尾が確認された日を妊娠 0 日とした。

妊性の確認 ; F1 世代の交配において、児の得られない雌雄の組が 0、1200、6000
及び 30000ppm 投与群でそれぞれ 1、1、3 及び 5 組認められた。

30000ppm 投与群では、対照群に比べ統計学的に有意ではなかったが、検
体投与との関連性を完全に否定できなかったため、これら 10 組の F1 親
動物の雌雄について、無処置の動物と交配させ妊性の有無を確認した。

繁殖性に関する指標 ; 交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算
出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

雄の交尾率 (%) = (交尾を認めた雄数 / 交配に用いた雄数) × 100

雌の交尾率 (%) = (交尾を認めた雌数 / 交配に用いた雌数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠雌数 / 交尾を認めた雌数) × 100

出産率 (%) = (正常出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

また、性周期、妊娠期間、着床数及び各群雄 10 匹を対象として精巣上体の精子数、運動性及び形態を検査した。

臓器重量；哺育児を離乳した各世代の親動物各群雌雄 10 匹ずつを対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。妊娠不成立の雌雄動物についても同様に臓器重量を測定した。

脳、下垂体、肝、腎、副腎、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精嚢(凝固腺とともに分泌物を含む)、前立腺

F1 世代の雌の腎で、30000ppm 投与群では絶対重量及び対体重比、6000ppm 投与群では絶対重量に有意な増加がみられたので、F1 世代の雌については全動物の固定後の腎重量を測定した。

病理組織学的検査；対照群及び 30000ppm 投与群の各世代のすべての親動物を対象として、下記組織について病理標本を作製し、鏡検した。

卵巣、子宮、膈、精巣、精巣上体、精嚢、凝固腺、前立腺、下垂体

また、30000ppm 投与群で臓器重量に変化のみられた F0 雄の腎、F1 雌雄の腎、肝についても病理組織学的検査を行った。

1200 及び 6000ppm 投与群では、妊性確認動物の生殖器官及び下垂体、6000ppm 投与群の F1 雌の腎について病理組織学的検査を行った。

剖検で異常の認められた部位についても検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成(10週)		体重、摂餌量を週1回測定。
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓、膣垢中精子で確認(妊娠0日)。	交配状況の観察。
	妊娠(3週)		妊娠0、7、14、20日に体重測定。 妊娠0-7、7-14、14-20日に摂餌量測定。
	出産		出産状況の観察。 生存児数、死亡児数、一般状態、性別、雌雄別同腹生存児体重測定。
	哺育(3週)	哺育4日目に各同腹児数を雄4匹雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)。	哺育0、7、14、21日に母動物の体重測定。 哺育0-7、7-14、14-21日に母動物の摂餌量測定。 哺育0、4、21日に哺育児の生存率を算出し、0、4、7、14、21日に雌雄別同腹生存児体重を測定。途中死亡及び4日目屠殺の新生児について肉眼的病理検査。
	離乳	継代用の各群雌雄24匹ずつを各腹から各性につき1または2匹を選抜。	親動物雌雄について体重、臓器重量を測定し、肉眼的及び病理組織学的検査。 継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。
F1	育成(10週)		(P世代に準じる)
	交配(3週)	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)
	妊娠(3週)		(P世代に準じる)
	出産		(P世代に準じる)
	哺育(3週)	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)
F2	離乳		親動物雌雄について体重、臓器重量を測定し、肉眼的及び病理組織学的検査。 F2離乳児について肉眼的病理検査。 一部親動物について妊性の確認。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

[親動物]

一般状態として 30000ppm 投与群の P 及び F1 世代雌雄で軟便がみられ、検体投与に関連した症状であると考えられた。

体重では、30000ppm 投与群の P 及び F1 世代雄で増加抑制が認められた。

30000ppm 投与群の P 及び F1 世代で認められた肝、腎重量の増加及び前立腺重量の低下は、検体投与に関連した変化と考えられた。

6000ppm 投与群の P 及び F1 世代では、検体投与に関連した変化は認められなかった。

30000ppm 投与群の P 世代雄でみられた脳対体重比の増加は、低体重に関連した変化と考えられた。1200ppm 投与群の F1 世代雌でみられた卵巣対体重比の低下は、高量群には認められず、偶発的な変動と考えられた。

30000ppm 投与群の P 及び F1 世代雌雄で盲腸の膨満が高頻度で観察され、検体投与の影響と考えられた。

1200ppm 投与群の F1 世代雌でみられた着床数の増加は、高量群には認められず、偶発的な変動と考えられた。

妊娠率が 6000 及び 30000ppm 投与群の F1 世代雌でやや低かったが、統計学的に有意ではなく、また、妊性確認の結果、妊娠不成立の雌雄の大多数に正常な繁殖能力が観察され、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

[児動物]

30000ppm 投与群の児動物雌雄で体重の低値がみられ、また、盲腸の膨満が高頻度に観察された。その他、検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、30000ppm 投与群では親動物で軟便及び盲腸の膨満が高頻度でみられ、体重増加抑制、肝及び腎重量の増加、前立腺重量の低下が認められた。また、児動物で体重の低値及び盲腸の膨満が高頻度で認められた。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。従って、無毒性量は親動物及び児動物に対して 6000ppm (P : 雄 417mg/kg/day、雌 485mg/kg/day、F1 : 雄 458mg/kg/day、雌 530mg/kg/day) と判断される。繁殖については最高投与量の 30000ppm でも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三井化学アグロ株式会社にある。

世 代		親：P、 児：F1				親：F1、 児：F2				
投 与 量 (ppm)		0	1200	6000	30000	0	1200	6000	30000	
親 動 物	動 物 数		雄	雌						
	一般 状態 [軟便]	育 成 期 間	雄	雌						
		哺 育 期 間	雄	雌						
	死 亡 率 (%)		雄	雌						
	体 重 変 化		雄	雌						
	摂 餌 量									
	検 体 摂 取 量 (mg/kg/day)		雄	雌						
	臓 器 重 量	雄	体 重							
			脳 対 体 重 比							
			肝 対 体 重 比							
			腎 対 体 重 比							
			前 立 腺 重 量 対 体 重 比							
		雌	肝 重 量 対 体 重 比							
			腎 重 量 ^{a)} 対 体 重 比 ^{a)}							
			卵 巢 対 体 重 比							
		肉 眼 的 病 理 検 査 [盲腸の膨満]		雄	雌					
		病 理 組 織 学 的 検 査								
	性 周 期									
	交 尾 率 (%)		雄	雌						
	妊 娠 率 (%)									
	出 産 率 (%)									
	妊 娠 期 間 (日)									
	着 床 数									
	精 子 数・運 動 性・形 態									
	児 動 物	産 児 数								
		一 般 状 態								
		性 比 (雄/雄+雌)								
体 重 (g)		[0 日]	雄	雌						
		[14 日]	雄	雌						
		[21 日]	雄	雌						
生 存 率 (%)		[0 日]								
		[4 日]								
		[21 日]								
肉 眼 的 病 理 検 査 [盲腸の膨満]										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. 19)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度：

供試動物：SD系(Crj:CD)妊娠ラット、13週齢、1群24匹

投与期間：器官形成期投与10日間(1995年4月10日～22日)

投与方法：検体を0.5%CMC水溶液で懸濁し、0、30、300及び1000mg/kgの投与レベルで妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与した。

なお、対照群に0.5%CMC水溶液を同様に投与した。

雌雄1対1で一晩同居させ、翌朝、膣栓または膣垢中に精子が認められた日を妊娠0日とした。

用量設定の根拠：

観察・検査項目：

親動物；一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。

体重を妊娠0日、6～15日は毎日及び20日に測定し、体重増加量を算出した。

妊娠0、6、9、12、15及び20日に摂餌量を測定した。

妊娠20日目に帝王切開し、卵巣及び子宮重量を測定後、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎児数を検査し、肉眼的病理検査を行った。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

1000mg/kg 投与群の親動物でみられた軟便の出現頻度の増加及び投与期間初期の摂餌量の低下は検体投与の影響と考えられた。投与終了後にみられた摂餌量の増加は、投与期間中に摂餌量が抑制されていたことに対する反動と考えられた。

帝王切開時の検査では、いずれの指標にも検体投与の影響は認められなかった。

生存胎児の検査では、対照群を含む各群で外表、内臓又は骨格異常が散見されたが、いずれも低頻度であり自然発生的なものと考えられた。

観察された内臓及び骨格変異は、対照群と各投与群間で有意な差はみられなかったことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの無毒性量は、母動物に対しては 300mg/kg/day、胎児に対しては 1000mg/kg/day であった。

また、最高投与量の 1000mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	30	300	1000	
1 群 当 り 動 物 数		24	24	24	24	
親動物	一般状態：軟便 (投与期間)					
	死 亡 数 (率)					
	体 重 変 化					
	摂餌量(投与期間中)					
	摂餌量(投与期間後)					
	妊 娠 数 (率)					
	流 産 数 (率)					
	肉眼的病理検査					
	着床所見	検査親動物数				
		黄 体 数				
着 床 数 (率)						
生存胎児数(率)						
死亡胚・胎児数(率)						
	胎盤重量 (mg)					
胎児動物	体 重 [雄] (mg) [雌]					
	性比(雄/雄+雌)					
	外表異常数					
	内臓異常数					
	内臓変異数					
	胸腺の頸部残留					
	骨格異常数					
	骨格変異数					
	腰肋					
	胸骨分節の非対称/分離					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 20)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度 :

供試動物 : 日本白色種 (Kb1:JW) 妊娠ウサギ、18 週齢、1 群 18 匹

投与期間 : 器官形成期投与 13 日間 (1995 年 4 月 17 日~5 月 3 日)

投与方法 : 検体を 0.5%CMC 水溶液で懸濁し、0、10、100 及び 300mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群に 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。

人工受精した翌日を妊娠 0 日とした。

用量設定の根拠 :

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

体重を妊娠 0 日、6~18 日は毎日、24 及び 27 日に測定し、体重増加量を算出した。

妊娠 0 日から 27 日までほぼ 2 日毎に摂餌量を測定した。

妊娠 27 日目に帝王切開し、卵巣及び子宮重量を測定後、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎児数を検査し、胸部及び腹部臓器について肉眼的病理検査を行った。

生存胎児 ; 性別、体重及び外表異常の観察を行った。

各胎児について内臓異常の有無を検査し、また、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

300mg/kg 投与群の親動物でみられた軟便(4匹)とその後の流・早産(2匹)及び体重増加抑制傾向は検体投与の影響と考えられた。

帝王切開時の検査では、いずれの指標にも検体投与の影響は認められなかったが、300mg/kg 投与群で胎児に何らかの奇形がみられた腹の出現頻度が有意に高かった。これは骨格奇形のみられた腹の出現頻度が高かったことに基づくものであるが、奇形の型に一貫性がない(頭頂骨の癒合2例、頭頂骨の分離1例、半脊椎2例)ことから偶発的な変動と考えられた。

100mg/kg 投与群で骨格変異をもつ胎児の出現頻度が有意に高かったが、これは腰肋の出現頻度(27.3%)が対照群(16.4%)より有意に高かったことによるが、この出現頻度は背景対照値の範囲(8.1~35.0%)内にあり、しかも300mg/kg 投与群(13.4%)では増加がみられないことから、偶発的な変動と考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの無毒性量は、母動物に対しては100mg/kg/day、胎児に対しては300mg/kg/dayであった。

また、最高投与量の300mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	10	100	300	
1 群 当 り 動 物 数		18	18	18	18	
親動物	一般状態：軟便 (投与期間)					
	死 亡 数 (率)					
	体 重 変 化					
	摂 餌 量					
	妊 娠 数 (率)					
	流・早産数 (率)					
	全吸収数# (率)					
	肉眼的病理検査					
	着床所見	検査親動物数				
		黄 体 数				
		着 床 数 (率)				
		生存胎児数 (率)				
		死亡胚・胎児数 (率)				
		胎盤重量 (mg)				
	奇形胎児をもつ親動物数					
	変異胎児をもつ親動物数					
胎児動物	体 重 [雄] (g) [雌]					
	性比(雄/雄+雌)					
	外表異常数					
	内臓異常数					
	内臓変異数					
	胸腺の頸部残留					
	骨格異常数					
	骨格変異数					
	腰肋					
	13肋骨を伴う仙椎 前椎骨数 27					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(14) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 21)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)、トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は滅菌水に溶解し、156~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の範囲の 6 用量とした。

試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定の根拠 :

試験結果 : 結果を次頁の表に示した。

2 回の試験において、検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量である 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9-AA (非代謝活性化) 及び 2AA (代謝活性化) では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[試験 I]

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニ-数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (滅菌水)		-						
検体	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
溶媒対照 (滅菌水)		+						
検体	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	-						
	コロニ-数/plate							
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	+						
	コロニ-数/plate							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[試験II]

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニ-数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (滅菌水)		-					
検体	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
溶媒対照 (滅菌水)		+					
検体	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	-	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9-AA
	コロニ-数/plate						
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	+	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	コロニ-数/plate						

AF-2 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

NaN₃ ; アジ化ナトリウム

9-AA ; 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA ; 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No. 22)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度 :

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構の野生株 (H-17, *rec*⁺) と欠損株 (M-45, *recE*⁻) を用い、孢子法により代謝活性及び非代謝活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため滅菌水を用いた。

最大溶解濃度の 240 $\mu\text{g}/\text{disk}$ を最高用量とする 6 用量 (7.5~240 $\mu\text{g}/\text{disk}$) とした。

試験は 2 連制で行った。

試験結果 : 結果を次頁の表に示した。

検体投与群では代謝活性化系非存在下において、最高用量である 240 $\mu\text{g}/\text{disk}$ で最高 1mm の生育阻止帯を誘起したが、代謝活性化系存在下及び組換修復機構野生株 (H-17) に対しては全く生育阻止帯を誘起しなかった。両株の生育阻止帯の差は 1mm 以下であり、陰性対照として用いたカナマイシンと同程度であった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C (代謝活性化系非存在下) 及び Trp-P-1 (代謝活性化系存在下) では両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下で DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯の径 (mm)		差 (mm)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17		M-45	H-17	
溶媒対照 (滅菌水)							
検体	7.5						
	15						
	30						
	60						
	120						
	240						
陰性対照 (カナマイシン)	0.2						
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.01						
陽性対照 (Trp-P-1)	5						

Trp-P-1 ; 3-アミノ-1, 4-ジメチル-5H-ピリド [4, 3-d] イントール

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

チャイニーズ ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 23)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養した CHL 細胞を用い、代謝活性化及び非代謝活性化法によって染色体異常誘発性を検定した。

検体を溶解させるためハンクス平衡塩類溶液を用いたが、2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で処理した場合には培地に直接溶解させた。

観察は 1 濃度当り 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

用量設定の根拠 :

試験結果 : 結果を次頁の表に示した。

直接法及び代謝活性化法のいずれにおいても、構造的染色体異常を持つ細胞及び倍数性細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びベンツ (a) ピレンでは、有意に高い頻度で染色体異常細胞がみられた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[直接法]

薬物	処理時間 (h)	処理濃度 (μg/mL)	観察細胞数	分裂頻度 (%)	倍数性細胞数		異常細胞の出現頻度 (%)								判定		
					(%)	判定	ギャップ	染色分体型		染色体型		断片化	その他	合計			
								切断	交換	切断	交換			+ギャップ		-ギャップ	
無処理	24	—	200	6.1	0	—											
	48	—	200	2.5	0.5	—											
溶媒対照 (ハクス液)	24	10%	200	6.0	0.5	—											
	48	10%	200	3.4	0.5	—											
検体	24	125	200	6.7	0.5	—											
		250	200	5.9	0.5	—											
		500a	200	5.6	0	—											
		1000ab															
	48	62.5	200	3.0	0	—											
		125	200	2.9	0	—											
		250	200	3.1	1.0	—											
		500a	200	3.0	0	—											
陽性対照 (MMC)	24	0.1	200	3.3	0.5	—											
	48	0.1	200	2.6	1.0	—											

MMC ; マイトマイシン C

[代謝活性化法 : 6 時間処理]

薬物	S-9 Mix の有無	処理濃度 (μg/mL)	観察細胞数	分裂頻度 (%)	倍数性細胞数		異常細胞の出現頻度 (%)								判定		
					(%)	判定	ギャップ	染色分体型		染色体型		断片化	その他	合計			
								切断	交換	切断	交換			+ギャップ		-ギャップ	
無処理	—	—	200	5.3	0	—											
	+	—	200	4.9	0	—											
溶媒対照 (ハクス液)	—	10%	200	5.7	1.0	—											
	+	10%	200	6.3	0	—											
検体	—	250	200	5.1	0	—											
		500a	200	4.9	0	—											
		1000a	200	5.7	0.5	—											
		2000ab															
	+	250	200	6.7	0	—											
		500a	200	5.6	0	—											
		1000a	200	7.2	0.5	—											
		2000ab															
陽性対照 [B(a)P]	—	40	200	4.7	0.5	—											
	+	40	200	3.8	0	—											

B(a)P ; ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスを用いた小核試験

(資料 No. 24)

試験機関 (株)ポゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：

供試動物：ICR系 SPF 雄マウス [Crj:CD-1 (ICR)]、8 週齢、体重 32.7~36.5g
1 群雄各 6 匹

試験方法：検体を 0.5w/v% CMC-Na 水溶液に懸濁させ、500、1000 及び 2000mg/kg の投与レベルで単回強制経口投与した。なお、対照群に 0.5w/v% CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

投与約 24 時間後に骨髓塗抹標本を作製し、多染性赤血球 2000 個中の小核を有する多染性赤血球を計数し、また、全赤血球 200 個中の多染性赤血球及び正染性赤血球を計数した。

用量設定の根拠：

試験結果：結果を次頁の表に示した。

陰性対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に統計学的に有意な増加はみられず、用量依存的な増加も認められなかった。全赤血球に占める多染性赤血球の出現頻度に統計学的に有意な減少がみられなかったことから、骨髓細胞の増殖抑制作用はないと判断された。

一方、マイトマイシンCを投与した陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に明らかな増加が認められた。

以上の結果から、検体は本試験条件下で小核を誘発せず、染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

採取 時間	薬 物	投与量 (mg/kg)	観 察 動物数	MNPCE % (Mean ± SD)	PCE / (PCE+NCE) % (Mean ± SD)
24 時間	陰性対照 a	—	6		
	検 体	500	6		
		1000	6		
		2000	6		
	陽性対照 b	1	6		

a : 0.5w/v% CMC-Na

b : マイトマイシン C

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(15) 生体の機能に及ぼす影響

グリホサートにおける薬理試験

(資料 No. 25)

試験機関 (株) 科学技術研究所

報告書作成年 1995年

検体の純度：

1) マウスの中樞神経系に対する作用

① 自発運動量に対する作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重22~24g、1群雄9匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、300、1000及び3000mg/kgを経口投与し、4時間後まで自発運動量を測定した。

結果：各群とも、対照群に比して有意な影響は認められなかった。

② チオペンタール麻酔に対する作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重23~26g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、300、1000及び3000mg/kgを経口投与し、2時間後にチオペンタールナトリウム30mg/kgを静注して正向反射の消失時間(麻酔時間)を測定した。

結果：

投与量 (mg/kg)	0	300	1000	3000
麻酔時間 (秒)				

3000mg/kg群で有意な麻酔時間延長作用が認められた。

③ 抗痙攣作用

a) 最大電撃痙攣

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重21~23g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、300、1000及び3000mg/kgを経口投与し、2時間後にマウスの両角膜に最大電撃(1000V、10.0mA、0.2sec)を加え、強直性伸展痙攣発生の有無を観察した。

結果：各群とも抗痙攣作用は認められなかった。

b) ペンチレントラゾール痙攣

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重23~26g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、300、1000及び3000mg/kgを経口投与し、2時間後にペンチレントラゾール100mg/kgを皮下注

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

射して間代性痙攣発現の有無を 30 分間観察した。

結 果：各群とも抗痙攣作用は認められなかった。

④ 筋弛緩作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重24~27g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、300、1000及び3000mg/kgを経口投与し、30分、1、2及び4時間後に筋弛緩作用を観察した。

結 果：各群とも筋弛緩作用は認められなかった。

2) ラットの呼吸循環器系に対する作用

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重230~320g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、イナクチン麻酔下で0、300、1000及び3000mg/kgを十二指腸内に挿入したカニューレより投与し、2時間後まで呼吸数、血圧及び心拍数を測定した。

結 果：3000mg/kg群で、対照群に比して投与15分後から血圧及び心拍数の有意な低下がみられたが、呼吸数に影響は認められなかった。

3) ウサギの平滑筋(摘出回腸)に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重3.1~3.6kg、1群雄5匹

投与方法：回腸を摘出して標本作製し、タイロード液を満たしたマグナス槽内に懸垂した。検体は0.5%CMCに懸濁させ、最終濃度0、 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mLとなるように添加し、30分間観察した。

結 果： 10^{-4} g/mL群で、摘出回腸の自発運動の軽度の抑制がみられたが、対照群に比して有意差は認められなかった。

4) マウスの消化器系(腸管内輸送能)に対する作用

供試動物：ddY系マウス、5週齢、体重19~21g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、300、1000及び3000mg/kgを経口投与した。2時間後に10%活性炭素末懸濁液を経口投与し、30分後に胃腸管を摘出して腸管内輸送能を測定した。

結 果：3000mg/kg群で輸送能促進がみられたが、対照群に比して有意差は認められなかった。

5) ラットの神経一筋標本に対する作用

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重200~230g、1群雄5匹

投与方法：横隔膜神経一筋標本作製し、タイロード液を満たしたマグナス槽内に懸垂した。検体は0.5%CMCに懸濁させ、最終濃度 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mLとなるように添加し、約1.0Vの矩形波で神経を刺激し、筋収縮を30分間観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果： 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mL群で、添加15～30分後に軽度の筋収縮抑制作用がみられたが、適用前に比して有意差は認められなかった。

6) ラットの血液凝固時間に対する作用

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重190～210g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、300、1000及び3000mg/kgを経口投与し、2時間後に麻酔して心臓穿刺により採血した。その血漿を用いてプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。

結 果：各群とも、血液凝固時間に明らかな影響は認められなかった。

7) ウサギの血小板凝集能に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重3.1～3.6kg、1群雄5匹

投与方法：麻酔下で心臓穿刺により採血し、多血小板血漿を得た。検体を0.5%CMCに懸濁させ、0、 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mLの濃度で血漿に添加し、アデノシン5'-リン酸二ナトリウム(ADP)を加えて凝集率を測定した。

結 果：各群とも、ADP凝集に明らかな影響は認められなかった。

以上の試験結果より、本剤の高用量(3000mg/kg)の経口又は十二指腸投与において、マウスにおけるチオペンタール麻酔時間の延長、ラットの血圧及び心拍数の低下が認められたが、1000mg/kgの投与では影響は認められなかった。その他の検査では高用量投与でも影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

グリホサートの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	マウス	経口 (0.5%CMC)	0, 300, 1000, 3000	♂9	—	3000	各群とも対照群に比して有意な影響は認められなかった。
					3000	1000	3000mg/kg 群で有意な麻酔時間延長作用が認められた。
				♂5	—	3000	各群とも抗痙攣作用は認められなかった。
					—	3000	各群とも抗痙攣作用は認められなかった。
					—	3000	各群とも筋弛緩作用は認められなかった。
呼吸循環器系	ラット (麻酔下)	十二指腸 (0.5%CMC)	0, 300, 1000, 3000	♂5	3000	1000	3000mg/kg 群で血圧、心拍数の有意な低下が認められた。
摘出回腸	ウサギ	— (0.5%CMC)	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL		—	10 ⁻⁴ g/mL	各群とも有意な影響は認められなかった。
腸管内輸送能	マウス	経口 (0.5%CMC)	0, 300, 1000, 3000		—	3000	各群とも有意な影響は認められなかった。
神経—筋標本	ラット	— (0.5%CMC)	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL		—	10 ⁻⁴ g/mL	各群とも有意な影響は認められなかった。
血液凝固	ラット	経口 (0.5%CMC)	0, 300, 1000, 3000		—	3000	各群とも明らかな影響は認められなかった。
血小板凝集能	ウサギ	— (0.5%CMC)	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL		—	10 ⁻⁴ g/mL	各群とも明らかな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三井化学アグロ株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝分解物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。