

2. 乳汁試験

(1) イミノクタジンアルベシル酸塩の乳牛における残留移行性試験

試験機関：

【GLP 対応】

報告書作成年：1992 年

検体の純度：

試験動物：

フリエシアン種乳牛（4～7 歳）。1 区 3 頭。

試験期間：

投与 28 日間。投与停止後 14 日間（各区 2 頭）。投与停止後 24 時間以内に各区 1 頭を屠殺。

投与方法：

濃厚飼料に混ぜ、経口投与した。詳細は以下の通り。

乳牛が摂取するワラの量を 2kg/頭/日、イミノクタジンアルベシル酸塩の稲ワラ中の最大残留量を 20ppm とした時の摂取量の 1 倍(40 mg/日)と 5 倍(200 mg/日)となる投与量を設定した。イミノクタジンアルベシル酸塩のメタノール溶液をエタノールを用いて希釈し、20 mg a.i./ml に調製し、所定量の投与調製液を濃厚飼料(2 kg/頭/回)に添加、十分混合した後、1 日 2 回搾乳時に与えた。対照区の乳牛には高投与区と同量となるよう 1.333% メタノール含有エタノール溶液(投与調製液中のメタノール濃度に相当)を濃厚飼料に添加し、投与区同様搾乳時に与えた。

試験項目：

1 日 2 回搾乳し、均一に混ぜその日の採乳量を記録し、所定日の試料について乳中のイミノクタジンアルベシル酸塩濃度を測定した。28 日間の投与終了後各区 1 頭屠殺、可食部である皮下脂肪、骨格筋（胸筋と、大腿内転筋を合わせたもの）、腹腔脂肪、腎臓、肝臓を摘出し、体内残留量を測定した。投与による有害作用の有無について毎日数回観察、また屠殺した乳牛については剖検を実施した。濃厚飼料および随時与えた干し草の摂取量を記録し、所定日ごとの体重を測定した。

分析方法：

試料に を添加し、 溶液で抽出、 に転溶後濃縮、シリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフに注入、ポストカラム試薬として を反応させ、蛍光検出器で検出、内部標準法にて定量した。

検出限界：0.05 ppm

試験結果：

投与期間中濃厚飼料は全量摂取された。測定に供した全てのミルク及び最終投与日（最終投与後）に採取した可食組織において、イミノクタジナルベシル酸塩は検出されなかった。投与による有害作用は観察されず、ミルクの産生、干し草摂取量においても顕著な影響は認められなかった。また屠殺時の剖検においても異常は認められなかった。ミルク及び組織の分析結果を以下に示す。

1. ミルクへの移行

残留量		濃度 (ppm)								
		対照区 0 mg/頭/日			低投与区 40 mg/頭/日			高投与区 200 mg/頭/日		
投与量		1	2	3	4	5	6	7	8	9
個体番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9
試料採取時期	投与1日前	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	投与開始									
	1日目	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	7日目	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	14日目	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	28日目	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	投与停止									
	2日目	—	≦0.05	≦0.05	—	≦0.05	≦0.05	—	≦0.05	≦0.05
	7日目	—	≦0.05	≦0.05	—	≦0.05	≦0.05	—	≦0.05	≦0.05
	14日目	—	≦0.05	≦0.05	—	≦0.05	≦0.05	—	≦0.05	≦0.05

—：最終投与日の翌日に屠殺したため測定値なし。

2. 可食組織への移行

残留量		濃度(ppm)		
投与量		対照区 0 mg/頭/日	低投与区 40 mg/頭/日	高投与区 200 mg/頭/日
試料名	肝臓	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	腎臓	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	骨格筋	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	皮下脂肪	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	腹腔脂肪	≦0.05	≦0.05	≦0.05

まとめ：

以上のことより、乳牛がイミノクタジンアルベシル酸塩の残留する稲ワラ等を摂取した場合、イミノクタジンアルベシル酸塩がミルクへ移行したり可食組織に残留したりする可能性はないと考えられる。

3. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

溶液 抽出し、
、 水溶液の順に転溶精製後
をポスト反応試薬として用いる高速液体クロマトグラフィー(蛍光検出器付) によっ
て分析する。

(2) 分析対象の化合物

1,1'-イミノジ(オクタメチレン)ジグアニジン及びそのアルベシル酸塩
(但し、残留量はイミノクタジンアルベシル酸塩として表示)

分子式：C₇₂H₁₃₁N₇O₉S₃ 分子量：1335.1

(3) 残留試験結果

① 容器内試験 (畑地土壌)

推定半減期： 火山灰 壤土 約 84 日
和泉砂岩・残積 壤土 約 220 日

分析機関：大日本インキ化学工業(株)

試料調製及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法 濃度・保存温度	経過 日数	測定値(mg/kg)	
			親化合物	
			最高値	平均値
千葉県農業 試験場 火山灰 壤土 昭和 61～ 62 年度	無処理	—	<0.05	<0.05
	標準品	0	3.75	3.69
	乾土 25 g 当り	14	2.51	2.48
	有効成分 125 µg 添加	28	2.29	2.23
	(5 ppm 相当)	56	2.09	2.06
	1 回処理	91	1.87	1.82
	27°C (暗所)	196	1.45	1.44
徳島県果樹試験場 県北分場 和泉砂岩・残積壤土 昭和 61～ 62 年度	無処理	—	<0.05	<0.05
	標準品	0	4.33	4.22
	乾土 25 g 当り	14	3.95	3.79
	有効成分 125 µg 添加	28	3.77	3.70
	(5 ppm 相当)	56	3.44	3.32
	1 回処理	91	3.23	3.20
	27°C (暗所)	196	2.34	2.28
		365	1.52	1.46

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

② 圃場試験 (畑地)

推定半減期： 火山灰 埴土 約 140 日
和泉砂岩・残積 壤土 約 80 日

試料調製及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法 濃度・保存温度	経過 日数	測定値(mg/kg)	
			親化合物	
			最高値	平均値
日本植物防疫協会 研究所 (牛久) 火山灰埴土 昭和 61 ~ 62 年度	無処理	—	<0.08	<0.08
	水和剤(40%) 1000 倍希釈 500 L/10a 7 回散布	0	6.47	6.36
		7	7.23	6.96
		14	6.41	6.22
		30	5.47	5.16
		60	4.75	4.52
		90	4.10	4.08
		180	3.22	3.07
		240	3.47	3.40
		360	2.42	2.40
徳島県果樹試験場 県北分場 和泉砂岩・ 残積壤土 昭和 61 ~ 62 年度	無処理	—	<0.05	<0.05
	水和剤(40%) 1000 倍希釈 500L/10a 7 回散布	0	1.24	1.11
		1	2.63	2.56
		7	0.75	0.64
		14	2.57	2.45
		30	1.19	1.04
		61	1.26	1.24
		90	0.72	0.66
		180	2.03	1.90
		240	0.51	0.49
363	0.10	0.09		

4. 後作物残留試験

試料調製及び採取場所 年度	前作物名 被験物質の 処理方法 濃度	後作物名	経過 日数	測定値(mg/kg)	
				最大値	平均値
日本植物防疫協会 研究所（高知） 埴壤土 平成 15 ～ 16 年度	無処理	にんじん	—	<0.01	<0.01
	ばれいしょ 水和剤(40%) 500 倍希釈 300 L/10a 5 回散布		135	<0.01	<0.01
	無処理	きゅうり	—	<0.02	<0.02
	ばれいしょ 水和剤(40%) 500 倍希釈 300 L/10a 5 回散布		142	<0.02	<0.02

5. 水質汚濁性

試験未実施

試験省略理由：水田において使用されない場合に該当する。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

ミノクタジナルベシル酸塩

1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質 (純度)	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
有用-1 GLP	魚類急性毒性試験 原体 ()	コイ	10	半止水式	20.9 ~ 21.9	>1.09*	>1.09*	>1.09*	>1.09*	(2005)	有用-3
有用-2 GLP	シロコ類急性遊泳阻害試験 原体 ()	材シロコ	20	半止水式	19.4 ~ 20.6	0.88 *	0.41 *	—	—	(2003)	有用-4
有用-3 GLP	藻類生長阻害試験 原体 ()	緑藻**	初期濃度 1×10 ⁴ cell/ml	振盪培養	22.8 ~ 25.0	ErC ₅₀ (0-72h) : 0.0099* EbC ₅₀ (0-72h) : 0.0053*				(2001)	有用-5
有用-4 GLP	魚類急性毒性試験 40%水和剤	コイ	10	止水式	25±1	24	14	14	13	(1993)	有用-6
有用-5 GLP	シロコ類急性遊泳阻害試験 40%水和剤	材シロコ	20	止水式	20.3 ~ 20.8	9.21	3.04	—	—	(2004)	有用-7
有用-6 GLP	藻類生長阻害試験 40%水和剤	緑藻**	初期濃度 1×10 ⁴ cell/ml	振盪培養	23.2	ErC ₅₀ (24h-48h) : 0.0339 (24h-72h) : 0.0300 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.0177				(2004)	有用-8
有用-7 GLP	魚類急性毒性試験 30%水和剤	コイ	10	半止水式	23.4 ~ 23.7	348	348	295	254	(2001)	有用-9
有用-8 GLP	シロコ類急性遊泳阻害試験 30%水和剤	材シロコ	20	止水式	19.9 ~ 20.2	0.839	0.332	—	—	(2001)	有用-10
有用-9 GLP	藻類生長阻害試験 30%水和剤	緑藻**	初期濃度 1×10 ⁴ cell/ml	振盪培養	21.7 ~ 23.1	ErC ₅₀ (24h-48h) : 0.139 (24h-72h) : 0.135 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.0964				(2001)	有用-11

* : 実測値に基づく LC₅₀/EC₅₀

** : *Pseudokirchneriella subcapitata*

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

資料 No.	試験の種類・ 被験物質 (純度)	供試 生物	1群当り の 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(ppm)				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
GLP	魚類急性 毒性試験 2% 粉剤 ³⁾	コイ	10	止水式	22±1	205	180	180	170	(2000)	有用-12
GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 2% 粉剤 ³⁾	材ジノコ	20	止水式	20.0 ～ 20.5	0.056	0.022	—	—	(2005)	有用-13
GLP	藻類生長 阻害試験 2% 粉剤 ³⁾	緑藻**	初期濃度 1×10 ⁴ cell/ml	振盪培養	22.5 ～ 24.0	ErC ₅₀ (24h-48h) : 0.95 (24h-72h) : 1.88 EbC ₅₀ (0h-72h) : 0.63				(2005)	有用-14

* : 実測値に基づくLC₅₀/EC₅₀

** : *Pseudokirchneriella subcapitata*

3) MEP(3.0%)・イミクタジソナルベ[®]シル酸塩(2.0%)粉剤

1-1. 原体

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 No.有用-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：ミナクダジソアルベシ酸塩 原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹 (平均尾叉体長 = 43.9mm (35~48 mm)、平均湿重量 = 1.43 g)

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の半止水式暴露を行った。被験物質の水溶解度が低いため(6.0 mg/L, 20°C)、溶解限界を超える濃度(設定濃度 20 mg/L)を設定して試験を行った。被験物質はメタノールに溶解し、濃縮保存液とした。これをアスピレーター内で希釈水に加え、一昼夜暗所で攪拌し、試験前にフィルター濾過(0.2 μm)して用いた。対照群、処置群ともに被験物質暴露約 15 分、2、4、24、48、72 および 96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。また、水温、pH および溶存酸素濃度は毎日記録した。

試験水温：20.9 ~ 21.9°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 20
	実測濃度	0, 1.09
LC ₅₀ (mg/L) *	24 h	>1.09 **
	48 h	>1.09 **
	72 h	>1.09 **
	96 h	>1.09 **
NOEC (mg/L) *		>1.09
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *		1.09

*：実測濃度 **：幾何平均値

暴露期間中、試験区において死亡はなかった。24 時間後に溶媒対照区で 1 匹死亡したが、偶発的なものであった。

試験液中の被験物質の平均濃度は、24 時間で 0.66~0.85 mg/L、72~96 時間で 1.27~1.59 mg/L であった。換水用試験水の実測濃度は、交換水毎に維持(開始時の 89~120%)され、試験開始時で測定された濃度は 72 時間後のほぼ 50%であった。全平均測定値は幾何平均を用いて 1.09 mg/L と算出された。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：ミノクタジナルベシル酸塩 原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の半止水式暴露を行った。被験物質はジメチルスルホキシドに溶解し、順次希釈して各試験原液を調製した。これを希釈水に添加して各濃度の試験水を調製した。助剤濃度は 100 µl/L であった。暴露開始、24 時間の換水前後、暴露終了時に対照群、助剤対照群、処置群ともに pH、溶存酸素量、被験物質濃度を測定した。また暴露開始時および 24 時間後に試験水の色調、析出、沈殿等の有無について観察した。死亡、遊泳阻害について暴露 24、48 時間後に観察した。

試験水温：19.4～20.6℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.032, 0.056, 0.10, 0.18, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2			
	平均 実測濃度	0.026, 0.046, 0.080, 0.148, 0.237, 0.434, 0.740, 1.21, 2.23			
EC ₅₀ (mg/L) * [信頼限界]	24 h	0.88 [0.73 ~ 1.0]			
	48 h	0.41 [0.32 ~ 0.52]			
NOEC (mg/L) *		0.046			

*：実測濃度

試験液中の測定濃度の有効成分換算した試験濃度に対する割合は、暴露開始時および 24 時間換水後の試験水で 71 ~ 114%、24 時間換水前および暴露終了時は 63 ~ 104% であった。測定濃度は有効成分換算した試験濃度から ±20% 以上変動したため、試験濃度の算出には時間加重平均値を用いた。48 時間後の平均測定濃度は 0.41 mg/L と算出された。

48 時間の暴露期間中、試験水には変化が見られなかった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

被験物質：イノキサジンアルベシ酸塩 原体

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。被験物質は、ジメチルスルホキシドに溶解後、分散助剤 (HCO-40) を加え混合した。これを OECD 培地で溶解・定容して試験原液を調製した。これを培地で希釈し各試験濃度区を調製した。対照区は培地のみ、助剤対照区は助剤のみ (助剤濃度 2.4 mg/L) を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH、水温および被験物質濃度を測定した。被験物質暴露 24、48、72 時間後に生育阻害を測定した。また、72 時間の試験終了後、0.1 mg/L (最大生長阻害濃度) および 0.0525 mg/L をそれぞれ 0.004 mg/L の NOEC レベルまで希釈して回復試験を行った。

試験水温：22.8 ~ 25.0°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0040, 0.0076, 0.0145, 0.0280, 0.0525, 0.100	
	平均実測濃度	0.0019, 0.0028, 0.0045, 0.0068, 0.0199, 0.0404	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]		0~72 h	0.0099 * [算出不可]
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]		0~72 h	0.0053 * [算出不可]

*：平均実測濃度

各影響濃度の算出には、平均実測濃度を用いた¹⁾。試験液中の被験物質濃度は、試験開始時で 0.0044、0.0077、0.0151、0.0265、0.0475、0.0896 mg/L (設定濃度の 110, 101, 104, 95, 90, 90%) であった。試験終了時は、設定濃度 0.0525、0.100 mg/L において、それぞれ 0.0059、0.0137 mg/L (設定濃度の 11、14%) であり、それ以下の濃度では <0.0006 であった。

回復試験においては、対照区と比較して試験区の増殖開始が遅かったが、最大成長速度は対照区と同程度に回復したことから、暴露によって増殖抑制された藻類でも、無影響濃度に戻すことで回復することが判明した。

¹⁾ 最終報告書 参考資料より

1-2. 製剤

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 No.有用-4)

コイを用いた急性毒性試験 (バルコト水和剤)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

被験物質: ミノキサジソアルピル酸塩(40%)水和剤

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹 (全長: 54 ± 2 mm、体重: 3.7 ± 0.5 g)

方法: 各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。濃度区ごとに被験物質を秤量し、直接試験用水に加えて強く攪拌して調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 1、3、6、24、48、72 および 96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。また、試験開始後 24、48、72、96 時間後に pH、溶存酸素濃度を測定した。

試験水温: $25 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 5, 7, 10, 13, 17, 22, 30	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	24	[算出できず]**
	48 h	14	[算出できず]**
	72 h	14	[算出できず]**
	96 h	13	[算出できず]*
NOEC (mg/L) *	5		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	5		

*: 設定濃度 ** : 作図法のため算出できず

症状としては、7~13 mg/L の濃度において暴露 24 時間から 48 時間目まで自発運動の減少および横転が観察された。17 mg/L 以上の濃度においては、暴露 6 時間から 24 時間目までに遊泳姿勢不安定、自発運動の減少および横転が観察された。24 時間後より死亡例が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (バルクト水和剤) (資料 No.有用-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: イミクタジンアルベシル酸塩(40%)水和剤

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の
個体)

方法: 各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質を 500 mg 秤量し、希釈水で 50 mL に定容して試験原液を調製した後、これを希釈して各濃度の試験溶液を調製した。対照群、処置群ともに pH、溶存酸素量、水温を暴露開始時、24 および 48 時間目に測定した。また、被験物質暴露 24、48 時間後にミジンコの遊泳阻害の観察を行った。

試験水温: 20.3 ~ 20.8°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10.0	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	9.21	[7.82~10.55]
	48 h	3.04	[2.55~3.67]
NOEC (mg/L) *	1.0		

*: 設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

試験水調製時、全ての濃度区の試験水は無色透明であり、被験物質成分の析出、沈殿等も認められなかった。

3) 藻類生長阻害試験 (ベルコート水和剤)

(資料 No.有用-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ミノクタジンアルベシル酸塩(40%)水和剤

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662)

初期濃度約 1×10^4 cells/mL

方法：無菌振盪 (100rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。被験物質に試験培地を加えて定容し、試験原液を調製した。この原液を試験培地で希釈し、各試験溶液を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH を測定した。被験物質暴露 24、48、72 時間後に細胞濃度、水温、照度を測定した。また、暴露終了時に細胞形態の異常(萎縮・膨張・破裂)および細胞凝集等の有無について記録した。

試験水温：23.2°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.0003, 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1	
	実測濃度	実施せず*	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24~48 h	0.0339	[0.0282~0.0416]
	24~72 h	0.0300	[0.0264~0.0343]
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0~72 h	0.0177	[0.0155~0.0202]
NOECb (mg/L) *	0.003		

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、0.03 mg/L 以上の濃度区で藻類細胞の膨張が認められた。試験水調製時、全ての濃度区で試験水は無色透明であり、被験物質成分の析出、沈殿等も認められなかった。

4) コイを用いた急性毒性試験 (ヘルケートフロアブル)

(資料 No.有用-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

被験物質: ミノキサジナルベシル酸塩(30%)水和剤

供試生物: コイ(*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、

体長: 5.72 cm (5.28~4.98 cm)、体重: 2.49 g (2.66~3.51 g)

方法: 各濃度あたり 10 匹のコイを用い、48 時間後に試験液の全量を交換する 96 時間の半止水式暴露を行った。被験物質 50 g を、200 mL に定容したものを被験物質原液とし、これに希釈水を加え、攪拌して試験区毎の試験液を調製した。試験期間中は、給餌をせず、16 時間明期・8 時間暗期の条件で飼育した。

試験水温: 23.4 ~ 23.7°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	10, 22.0, 45.0, 105, 230, 500	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) *	24 h	348	[244~604]
	48 h	348	[244~604]
	72 h	295	[208~446]
	96 h	254	[105~500]
NOEC (mg/L) *	10.0		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	105		

*: 設定濃度

毒性症状としては、500 mg/L の濃度区において異常遊泳、22.0 mg/L 以上の濃度区において外皮内出血が観察された。対照区では異常な症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (ヘルコートフロアブル)

(資料 No.有用-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

被験物質：イミダジンアルベシル酸塩(30%)水和剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 濃度区 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質 50mg を希釈水で 500mL に定容し、これを被験物質原液とした。この被験物質原液を希釈水で定容して、各試験水を調製した。試験は、給餌なし、16 時間明期・8 時間暗期の条件で実施した。

試験水温：19.9 ~ 20.2°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.0050, 0.0125, 0.0300, 0.0800, 0.200, 0.500	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	0.839 [0.595 ~ 1.43]	
	48 h	0.332 [0.267 ~ 0.411]	
NOEC (mg/L) *	0.08		

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

試験液は、試験期間を通して全ての試験濃度区で無色透明であった。

6) 藻類生長阻害試験 (ペルコートフロアブル)

(資料 No.有用-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

被験物質：イミクタジナルベシル酸塩(30%)水和剤

供試生物：藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期濃度約 1×10^4 cells/mL

方法：振とう培養下において 72 時間(200prm)の暴露を 3 連制で行った。被験物質 100 mg に OECD 培地を加えて 200 mL に定容し、原液を調製した。この原液の適量を OECD 培地に添加して各試験液を調製した。

72 時間の試験終了後、回復能力を検討するため、最高濃度区(0.5 mg/L)の培養液を NOEC レベルである 0.0079 mg/L まで希釈した後、対数増殖期を経て定常期に至るまで最大 10 日間培養を行った。

試験水温：21.7~23.1°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.0010, 0.0028, 0.0079, 0.0220, 0.0630, 0.180, 0.500	
	実測濃度	実施せず	
ErC ₅₀ (mg/L) *[95%信頼限界]	24~48 h	0.139	[算出不可]
	24~72 h	0.135	[算出不可]
EbC ₅₀ (mg/L) *[95%信頼限界]	0~72 h	0.0964	[算出不可]
NOEC (mg/L) *		0.063	

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

藻類の観察を行った結果、0.180 mg/L 以下の濃度区では時間の経過とともに緑化したが、0.50 mg/L 区では試験を通じて緑色化することはなかった。このため、72 時間の試験終了後、最高濃度区である 0.50 mg/L を NOEC 以下の濃度に相当する 0.0079 mg/L に希釈し、回復能力について検討した。その結果、対照区では 5 日目までに対数増殖し、7 日目には定常期に達したが、0.50 mg/L 区では 3 容器中 2 容器で 10 日までに増殖する傾向は認められなかった。しかし、残りの 1 容器では増殖開始時期は遅かったものの、最大生長速度は対照区と同程度に回復した。

7) コイを用いた急性毒性試験 (スチオン・ベルコート粉剤DL)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2000 年

被験物質：MEP(3.0%)・イミクタジンアルベニル酸塩(2.0%)粉剤

供試生物：コイ(*Cyprinus carpio*)、

1 群各 10 匹(体長:4.4±0.3 cm、体重:1.00±0.22 g)

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。希釈水には活性炭を用いて脱塩素した水道水を使用した。被験物質は、試験区毎に所定量を精秤し、ビーカー内で少量の脱塩素水を加えペースト状にしたのち、希釈水を加え攪拌しながら水槽中に懸濁させ試験液とした。試験期間中は、給餌をせず、14 時間明期・10 時間暗期の条件で飼育した。

試験水温：22±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2.5, 12.5, 62.5, 125, 250, 500	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) *	24 h	205	
	48 h	180	
	72 h	180	
	96 h	170	
NOEC (mg/L) *	2.5		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	62.5		

*：設定濃度

症状としては、群れの分散、上層遊泳、行動不活発、呼吸数の増加、狂奔、痙攣、平衡失調等であった。形態的な異常では眼部の突出が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (スチオン・ベルコート粉剤DL)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：MEP(3.0%)・イミダジンアルベシル酸塩(2.0%)粉剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 濃度区 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質調製液は、100 mg/L の予備原液を人工調製水で均一な分散液を産出するまで攪拌し、調製した。この溶液から 1mg/L の原液を調製した。適量の 1 mg/L 原液に希釈水を加え、攪拌して各濃度区の試験液とした。試験は、給餌なし、16 時間明期・8 時間暗期の条件で実施した。

試験水温：20.0 ~ 20.5℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.0045, 0.01, 0.022, 0.045, 0.1, 0.22, 0.45, 1.0	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	0.056 [0.043 ~ 0.075]	
	48 h	0.022 [0.017 ~ 0.026]	
NOEC (mg/L) *	0.01		

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

9) 藻類生長阻害試験 (スチオン・ヘルコート粉剤DL)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被 験 物 質： MEP(3.0%)・ミナクジンアルベシル酸塩(2.0%)粉剤

供 試 生 物： 藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期濃度約 1×10^4 cells/mL

方 法： 振とう培養下において 72 時間(200prm)の暴露を 3 連制で行った。被験物質に OECD 培地を加えて 100 mg/L の懸濁液を調製した。これを希釈して 10 mg/L の原液を調製した。この原液の適量を OECD 培地に添加して試験液を調製した。

試験は、pH 7.7~8.5、照度約 6000~10000 lux の連続照明で行った。

試 験 水 温： 22.5~24.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.045, 0.10, 0.22, 0.45, 1.00, 2.20	
	実測濃度	実施せず	
ErC ₅₀ (mg/L) *	24~48 h	0.95	
	24~72 h	1.88	
EbC ₅₀ (mg/L) *	0~72 h	0.63	
NOECb (mg/L) *		0.22	

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. ミツバチ

資料No.	試験の種類	供試生物	被験物質 (純度)	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-10			原体	経口法	LD ₅₀ (24h) > 100 µg/匹	(1987)
				接触法		
有用-11	ミツバチ 影響試験	ミツバチ	水和剤 (40%)	殺虫性 試験	25倍希釈：強い殺虫性 100～2000倍：死亡なし	(1994)
				群体影 響試験	異常なし	

2-2. 蚕

No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-12	太平×長安 (初秋蚕期) 秋光×竜白 (晩秋蚕期)	水和剤 (40%)	残毒 試験	安全使用基準日数： 30日以上 (500倍液散布)	(1987)
	錦秋×鐘和				(1987)
	朝日×東海(春蚕期) 芙蓉×東海 (初秋、晩蚕期)				(1987)
有用-13	太平×長安 (初秋蚕期) 秋光×竜白 (晩秋蚕期)	水和剤 (40%)	残毒 試験	安全使用基準日数： 12～30日 (1000倍液散布)	(1988)
	錦秋×鐘和				(1988)
	芙蓉×東海				(1988)

2-3. 天敵

No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験 方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-14	タイリクヒメカメシ	原体	接触法	400 ppm a.i.で死亡率 6.7%(48H) 影響が少ない	(2001)
有用-15	ハモグリミドリ ヒメコバチ	原体	壁面 接触法	死亡率(96H) 400 ppm a.i.=23.1% 800 ppm a.i.=32.1% 影響は少ないと考える	(2002)
有用-16	ミツクリコ タマコバチ	原体	ドライ フィルム法	400 ppm a.i.で補正死亡率 4.5%(7D) 急性毒性なし	(2001)

2-4. 鳥類

No.	供試生物	被験物質 (純度)	試験 方法	試験結果	試験実施機関 (報告年)
有用-17	ウズラ	原体	経口	LD ₅₀ ♂: 1966 mg/kg ♀: 1668 mg/kg ♂♀: 1827 mg/kg	(1994)
有用-18	ウズラ	原体	混餌	LC ₅₀ : >5000 ppm NOEC : 1080 ppm	(1999)
有用-19	マガモ	原体	混餌	LC ₅₀ : >5000 ppm NOEC : 1080 ppm	(1999)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

イミノクタジンアルベシル酸塩 40%水和剤 (ベルコート水和剤)

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 常温煙霧中はハウス内へ入らないこと。また、常温煙霧終了後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。
- (5) 薬液調製時及び使用の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに洗眼、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (6) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

イミノクタジンアルベシル酸塩 30%フロアブル (ベルコートフロアブル)

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 薬液調製時及び使用の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをする
とともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

イミノクタジンアルベシル酸塩 2%・MEP3%粉剤DL (ヤシマスミチオンベルコート粉剤DL)

- (1) MEPの解毒剤としては硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤が有効であると報告されている。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。

2. 解毒方法及び治療法

万一、中毒を感じた場合、あるいは誤って飲み込んだ場合には、多量の水を飲ませるなどして胃の中のを吐き出させ、安静にして直ちに医師の手当を受けること。血圧降下を伴う場合には適切な対症治療法を行うこと。

3. 製造時、使用時等における事故例

該当事項なし

VIII. 毒性

(毒性一覧表)

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 A1 (GLP)	急性毒性 (21 日間観察)	ラット	♂♀ 各 10	経口	500, 800, 1260, 2000, 3200	♂1400 ♀1400	(1987)	毒 A-1
毒 A2 (GLP)	急性毒性 (21 日間観察)	マウス	♂♀ 各 10	経口	1260, 2000, 3200, 5000, 8000	♂4300 ♀3200	(1987)	毒 A-2
毒 A3 (GLP)	急性毒性 (21 日間観察)	ラット	♂♀ 各 10	経皮	2000	♂>2000 ♀>2000		毒 A-3
毒 A4 (GLP)	急性毒性 (28 日間観察)	ラット	♂♀ 各 5	吸入	0.27, 0.39, 0.80, 1.32 mg/L	♂2.15 ♀0.81 ♂♀1.0 mg/L	(1991)	毒 A-4
毒 A5 (GLP)	皮膚感作性 (48 時間観察)	モルモット	♀60	Buehler 法		陰性	(1994)	毒 A-6
	急性神経毒性	急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒 A-8
	急性遅発性神経毒性	急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒 A-9
毒 A6 (GLP)	90 日間反復経口投与	ラット	♂♀ 各 10	飼料中混入	0, 160, 400, 1000 ppm ♂0, 10, 23, 57 ♀0, 11, 30, 66	♂160 ppm ♀160 ppm ♂10 ♀11	(1987)	毒 A-10
毒 A7 (GLP)	90 日間反復経口投与	イヌ	♂♀ 各 4	飼料中混入	0, 10, 30, 100 ppm ♂0, 0.5, 1.2, 3.6 ♀0, 0.4, 1.4, 4.2	♂30 ppm ♀30 ppm ♂1.2 ♀1.4	(1988)	毒 A-16
	21 日間反復経皮投与	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有する恐れがないと認められることから試験を省略						毒 A-20
	90 日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入毒性を有する恐れがないと認められることから試験を省略						毒 A-20
	28 日間反復投与遅発性神経毒性	急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒 A-20
毒 A8 (GLP)	反復経口投与神経毒性 (13 週間)	ラット	♂♀ 各 10	飼料中混入	0, 50, 160, 500 ppm ♂0, 3.17, 10.3, 30.9 ♀0, 3.70, 12.1, 36.0	♂500 ppm ♀500 ppm ♂30.9 ♀36.0 神経毒性は認められなかった	(2006)	毒 A-21
毒 A9 (GLP)	慢性毒性	イヌ	♂♀ 各 4	飼料中混入	0, 10, 25, 75 ppm ♂0, 0.37, 0.90, 2.65 ♀0, 0.41, 0.98, 2.97	♂25 ppm ♀75 ppm ♂0.90 ♀2.97	(1992)	毒 A-25

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒 A10 (GLP)	1年間反復経口投与毒性/発がん性	ラット	慢毒: ♂♀各20 発がん性: ♂♀各52	飼料中混入	0, 30, 80, 200 ppm	♂30 ppm ♀30 ppm	(1992)	毒 A-31
					♂0, 1.2, 3.2, 8.1 ♀0, 1.7, 4.3, 10.9	♂1.2 ♀1.7 発がん性無し		
毒 A11 (GLP)	発がん性	マウス	♂♀各52	飼料中混入	0, 30, 80, 200, 400 ppm	♂80 ppm ♀30 ppm	(1992)	毒 A-58
					♂0, 5, 13, 32, 66 ♀0, 6, 15, 40, 82	♂13 ♀6 発がん性無し		
毒 A12 (GLP)	繁殖毒性 (2世代投与)	ラット	♂♀各32	飼料中混入	F0 : 0, 50, 150, 300 ppm F1 : 0, 50, 150 ppm	親動物: ♂150 ppm ♀150 ppm	(1992)	毒 A-70
					F0 ♂ : 0, 3.6, 10.6, 21.5 ♀ : 0, 4.0, 12.1, 24.0 F1 ♂ : 0, 4.2, 12.3 ♀ : 0, 4.6, 13.4	♂10.6 ♀12.1 繁殖性: ♂50 ppm ♀50 ppm ♂3.6 ♀4.0		
毒 A13 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日目から15日目まで10日間投与)	ラット	♀25	経口	♀0, 10, 30, 100	母獣 30 ^a 胎児 100 ^a 催奇形性なし	(1992)	毒 A-80
毒 A14 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日目から18日目まで13日間投与)	ウサギ	♀16	経口	♀0, 3, 10, 30	母獣 10 ^a 胎児 10 催奇形性なし	(1992)	毒 A-85
毒 A15 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA102 大腸菌 WP2 uvrA		in vitro	ブレイクダウン法: 1~5000 µg/プレート	陰性	(1987)	毒 A-90
毒 A16 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHO 細胞		in vitro	0, 4, 20, 40 µg/mL	陰性	(1987)	毒 A-95
毒 A17 (GLP)	変異原性 DNA 修復試験 (Rec-assay)	枯草菌 H-17, M-45		in vitro	0.3~40 µg/ディスク	陰性	(1987)	毒 A-97
毒 A18 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(1999)	毒 A-99

^a:申請者判断

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ		
毒 A19	中枢神経	一般症状	マウス	♂♀各5	腹腔内	100, 200, 400, 800, 1600	100 抑制性症状	(1992)	毒 A-101	
			ウサギ	♂3	耳静脈内	25, 50, 100, 200	25 抑制性症状			
		脳波	ウサギ	♂3	皮下	♂500(追加 1000)	1000 影響なし			
		自発運動量	マウス	♂10	腹腔内	♂200, 400, 800, 1600	1600 影響なし			
		最大電撃	マウス	♂10	腹腔内	♂200, 400, 800, 1600	1600 影響なし			
		筋弛緩作用	マウス	♂10	腹腔内	♂200, 400, 800, 1600	1600 影響なし			
		体温	ウサギ	♂3	耳静脈内	♂50, 100, 200	200 影響なし			
	呼吸器系	呼吸・循環器	ウサギ	♂3	耳静脈内	♂100(追加 200)	100 呼吸振幅・血流量増加			
		血圧	ラット	♂6	強制経口	♂1000, 3000, 5000	1000 血圧低下			
	自律神経	瞳孔	ウサギ	♂3	耳静脈内	♂50, 100, 200	100 縮瞳			
		生体位子宮運	ウサギ	♀3	耳静脈内	♀100(追加 200)	200 影響なし			
		摘出回腸	モルモット	♂3	マグヌス法	♂10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ g/ml	10 ⁻⁴ 検体単独で影響なし			
		摘出輸精管	ラット	♂3	マグヌス法	♂10 ⁻⁴ ~10 ⁻³ g/ml	10 ⁻³ 影響なし			
	消化	小腸輸送能	ラット	♂6	腹腔内	♂400, 800, 1600, 3200	<400			
	骨格血液	前頸骨筋収縮	ウサギ	♂3	耳静脈内	♂100(追加 200)	200 影響なし			
		溶血性	ウサギ	♂1	赤血球浮遊液に添加	♂10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/ml	10 ⁻⁵ 以上で溶血			
		凝固性	ウサギ	♂3	耳静脈内	♂50, 100, 200	200 影響なし			
	泌尿器	PSP排泄能	ラット	♂6	腹腔内	♂800, 1600, 3200	3200 変化無し			
		尿電解質	ラット	♂6	腹腔内	♂400, 800, 1600, 3200	<400 尿量減少、カリウム増加			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ

b: 外因性 NE^cによる摘出輸精管収縮の抑制作用について、感受性の種差検討のため実施した。

c: NE (ノルエピネフリン)

1): 2018年2月28日提出

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

データなし

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒 C1 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (21日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	1000, 1600, 2500, 3200, 4000	♂ 2100 ♀ 2600	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-1
毒 C2 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (21日間観察)	マウス	♂♀各 10	経口	4000, 4470, 5000, 5590, 6400	♂ > 5000 ♀ > 5000	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-3
毒 C3 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (21日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-4
毒 C4 (GLP)	急性毒性 40%水和剤 (21日間観察)	ラット	♂♀各 5	吸入	0.146, 0.521, 1.660 mg/L	♂ 0.62 ♀ 0.76 mg/L	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-5
毒 C5 (GLP)	皮膚刺激性 40%水和剤 (7日間観察)	ウサギ	♂6	塗布	0.5 g	軽度の 刺激性あり	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-7
毒 C6 (GLP)	眼刺激性 40%水和剤 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1 g	刺激性あり	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-8
毒 C7 (GLP)	皮膚感作性 40%水和剤 (3日間観察)	モルモット	♀20	Maximization 法		皮膚感作性 なし	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-10
毒 C8 (GLP)	急性毒性 30%フロアブル (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	経口	2500, 5000, 10000, 20000	♂ 7071 ♀ 4665	(株)ボゾリサー チセンター (1995)	毒 C-13
毒 C9 (GLP)	急性毒性 30%フロアブル (14日間観察)	マウス	♂♀各 5	経口	2500, 5000, 10000, 20000	♂ 8123 ♀ 8123	(株)ボゾリサー チセンター (1995)	毒 C-14
毒 C10 (GLP)	急性毒性 30%フロアブル (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(株)ボゾリサー チセンター (1995)	毒 C-15
毒 C11 (GLP)	急性毒性 30%フロアブル (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	吸入	0.9 mg/L	♂ > 0.9 ♀ > 0.9 mg/L	三菱化学 安全科学研究所 (1996)	毒 C-16
毒 C12 (GLP)	皮膚刺激性 30%フロアブル (3日間観察)	ウサギ	♀6	塗布	0.5 mL	刺激性なし	(株)ボゾリサー チセンター (1995)	毒 C-18
毒 C13 (GLP)	眼刺激性 30%フロアブル (7日間観察)	ウサギ	非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1 mL	軽度の 刺激性あり	(株)ボゾリサー チセンター (1995)	毒 C-19
毒 C14 (GLP)	皮膚感作性 30%フロアブル (2日間観察)	モルモット	検体♀20 対照♀10	Maximization 法		皮膚感作性 なし	Huntingdon Research Center (1987)	毒 C-21

1. 原体を用いた試験成績

① 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度 :

試験動物 : CFY 系 (Sprague-Dawley 系) ラット、およそ 4~6 週齢

体重: 雄 114~148 g、雌 98~137 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 21 日間観察

試験方法 : オリーブ油中に種々の濃度 (W/V) になるように調製し、シリンジ及びプラスチックカテーテルを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩及び投与後およそ 4 時間は絶食をおこなった。

試験項目 : 投与後直ちに動物を観察し、投与初日はその後も頻回に観察した。翌日から毎日 2 回一般症状を観察した。投与 1 日目 (投与日) 及び 8、15、22 日目に生存例の体重を測定した。

試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。また、各群 2 匹で胃および腎臓の病理組織学的検査を行った。

結果 : LD₅₀ 値は、Weil, C.S. による移動平均内挿法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 500、800、1260、2000、3200
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1400 (1300~1600) 雌 1400 (1200~1600)
死亡開始および終了時間	投与 5 日目に開始し、21 日目に終了
症状発現および消失時間	投与後まもなくに発現 投与後 21 日目まで継続
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 800 雌 800

1260 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められ、2000 mg/kg 以上の投与群では全例死亡した。死亡は主に投与 5 日目から 11 日目の間にみられた。

中毒症状としては、立毛、流涎、下痢、猫背姿勢、よろめき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂、運動失調、振戦、指先歩行、脱力が観察された。

体重減少が 1260 mg/kg 以上の投与群において 8 日目にみられた。体重増加抑制は 800 mg/kg 以上の投与群で投与 1 週目にみられた。

肉眼的病理検査では 1260 mg/kg 以上の投与群の生存例及び死亡例に、胃に対する障害 (潰瘍あるいは結節) 及び腎臓の退色等の変化がみられた。

異常が認められた動物の病理組織学的検査では、胃に潰瘍と上皮の過形成が、腎臓には被膜下尿細管の拡張/好塩基性化 (皮膜下の炎症/線維症)、皮質尿細管上皮の空胞化 (雌のみ) が認められた。

② 急性経口毒性

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度 :

試験動物 : CELP 系 (ICI 系 1) マウス、およそ 4~6 週齢

体重: 雄 21~28 g、雌 20~26 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 21 日間観察

試験方法 : オリーブ油中に種々の濃度 (W/V) になるように調製し、シリンジ及び金属製カテーテルを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩及び投与後およそ 3 時間は絶食をおこなった。

試験項目 : 投与後直ちに動物を観察し、投与初日はその後も頻回に観察した。翌日から毎日 2 回一般症状を観察した。投与 1 日目 (投与日) 及び 8、15、22 日目に生存例の体重を測定した。

試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。また、異常部位は代表的なものの病理組織学的検査を行った。

結 果 : LD₅₀ 値は、Finney によるプロビット解析から推定した。

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 1260、2000、3200、5000、8000
LD ₅₀ (mg/kg) (95 %信頼限界)	雄 4300 (3300~5900) 雌 3200 (2400~4200)
死亡開始および終了時間	投与 3 日目に開始、14 日目に終了
症状発現および消失時間	投与後まもなくに発現 投与後 22 日目まで継続
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 <1260 雌 <1260

1260 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められ、8000 mg/kg 投与群では全例死亡した。死亡は主に投与 3 日目から 14 日目の間にみられた。

中毒症状としては、立毛、猫背姿勢、よろめき歩行、四肢の蒼白化、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂、脱力、腹部膨満が観察された。

体重減少および体重抑制は 1 週目に全投与濃度でみられたが、その後は 5000 mg/kg 投与群に限られた。

肉眼的病理検査では 5000 mg/kg 投与群の生存マウスに胃の潰瘍形成、胃と腹膜の癒着、腎肥大がみられた。死亡例では、胃に対する障害 (潰瘍形成、穿孔性潰瘍、出血等) 及びまれに肝臓、腎臓および脾臓の退色あるいは脾臓の萎縮がみられた。

異常が認められた生存例の動物の病理組織学的検査では、胃 (非腺胃部) の潰瘍、腎盂拡張が認められた。死亡例では、胃に潰瘍形成、粘膜/粘膜下組織の壊死および粘膜浮腫、腎臓にうっ血、限局性尿細管拡張、好酸性円柱、尿細管腔に炎症細胞が、脾臓に白脾髄の細胞減少が観察された。

③急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度 :

試験動物 : CFY 系 (Sprague-Dawley 系) ラット、およそ 7~10 週齢

体重: 雄 224~251 g、雌 200~233 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 投与後 21 日間観察

試験方法 : オリーブ油中 75% W/V ペーストとして調製し、動物の背腰部に 24 時間塗布した後、検体を温水で洗浄除去した。

試験項目 : 投与後直ちに動物を観察し、投与初日はその後も頻回に観察した。翌日から毎日 2 回一般症状を観察した。投与 1 日目 (投与日)、8、15 及び 22 日目に生存例の体重を測定した。

試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後 3 日目皮膚反応発現 投与後 7 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

皮膚反応では 3、4、5、6 日目に軽度またははっきりした紅斑がみられた。

体重では 8 および 15 日目 (雌雄 1~2 例) と 22 日目 (雌 2 例) に軽度の増加抑制がみられた。

剖検では肉眼的な異常は認められなかった。

④ 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体純度 :

試験動物 : CFY 系 (Sprague-Dawley 系) ラット、およそ 6~8 週齢

体重: 雌雄 約 200 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 暴露終了後 28 日間観察

方法 : 検体はそのままの状態エアロゾルを生成することはその物理的特性(ダスト)のために困難であったので、検体とホワイトカーボンの混合物(検体 51.4%、ホワイトカーボン 43.5%、その他 5.1%)を用いた。投与量 0.27、0.39、0.80、1.32 mg/L (化学分析による実測濃度)で 4 時間鼻部暴露した。

実測濃度 (mg/L) および総粒子重量濃度 (mg/L) に対する粒径分布 (%) :

実測濃度 (mg/mL)		-		0.27		0.39		0.80		1.32	
総粒子重量濃度		0.74		0.50		0.76		1.51		2.54	
粒子径	採取番号	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
9.8~ μm		18.8	10.3	0.0	9.3	12.3	7.7	14.5	12.4	9.2	13.2
6.0~9.8 μm		18.4	16.6	30.9	18.6	16.2	10.4	10.8	16.9	15.9	17.5
3.5~6.0 μm		13.2	8.9	16.4	15.5	21.0	14.3	16.9	16.9	16.6	19.1
1.55~3.5 μm		2.6	2.9	27.3	19.6	17.2	17.0	36.1	30.3	20.1	13.8
0.93~1.55 μm		5.1	7.4	9.1	12.4	9.1	17.6	12.0	10.1	14.6	13.0
0.52~0.93 μm		4.7	8.0	16.4	11.3	6.1	13.2	6.0	5.6	7.2	8.4
0~0.52 μm		37.2	45.8	0.0	13.4	18.1	19.8	3.6	7.9	16.3	15.0
通気量(L/min)											
排気部		25		30		30		30		25	
給気部		20		25		25		25		20	
チャンバー容積		50 L									

粒子径中央値(MMAD): 1.7~3.3 μm、粒子の約 64~80%は空力学的直径が 5 μm 以下にあるため吸入可能と考えられた。

試験項目 : 暴露中は連続的に、その後は毎日 2 回以上観察した。体重、摂餌量及び摂水量も毎日測定した。観察期間終了時、生存していた全ての動物の肉眼検査及び肺重量の測定を行った。肺、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査を行った。

結 果 : MillerおよびTainterの対数プロビット法によりLC₅₀値を算出した。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 0.27、0.39、0.80、1.32
LC ₅₀ (mg/L)	雄 2.15、雌 0.81 1.0 (雌雄併合算出値)
死亡開始時間および終了時間	暴露開始 4 時間から発現 観察 11 日目まで
症状発現時間および消失時間	暴露時から発現 観察 28 日目まで
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	雄 0.27 雌 0.39

中毒症状としては、雌雄に区別なく暴露中に鼻部・頭部の濡れ、鼻部の赤い着色等、観察期間中は、ラ音、頻回呼吸・喘ぎ呼吸等の呼吸器の障害がみられた。全身等の褐色着色*、猫背姿勢、腹部膨満、立毛、痩せ、脱毛も散発的に観察された。

観察期間を通して生存した動物の体重は、暴露4～11日目に減少または増加抑制がみられ、その程度は暴露濃度と関連していた。摂餌量及び摂水量も暴露濃度に関連した減少がみられた。

肺では重量の対体重比が高値を示し、剖検では腫脹、膨隆した蒼白部を伴う鬱血、蒼白化が死亡例と生存例の一部にみられた。病理組織検査では、細気管支上皮の限局性萎縮、過形成、糜爛、細気管支炎、細気管支に泡沫状マクロファージの集簇、肉芽腫性炎症、び慢性鬱血、肺胞炎、肺胞内フィブリン様物質、肺胞内出血、肺胞壊死、血管周囲浮腫、限局性中隔線維増生がみられた。

最低濃度においても細気管支に上皮の限局性萎縮あるいは過形成、泡沫状マクロファージの集簇、細気管支炎などが認められた。

⑤ 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体純度 :

試験動物 : ハートレイ系モルモット(雌)、4 週齢、
体重 302~370 g、陰性対照群 20 匹、検体群 20 匹
陽性対照群 20 匹

試験期間 : 初回感作から最終判定日までの 30 日間

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠;

感作; あらかじめ動物の左側腹部を除毛し、検体群は原液 0.2 mL、陽性対照群は 1% DNCB 軟膏 0.2 g を 2×2 cm のリント布に広げて除毛した皮膚に貼り付け固定し 6 時間閉鎖塗布した。この感作を週 1 回、3 週にわたり実施した。陰性対照群の動物には感作処置をせず、除毛のみ実施した。

惹起; 最終感作の 14 日後、動物の右側腹部を除毛し、検体群には 50% 溶液を 0.2 mL、陽性対照群には 0.1% DNCB 軟膏 0.2 g を感作処置と同様の方法で 6 時間閉鎖塗布した。

試験項目 : 毎日 1 回一般状態を観察した。初回感作日と最終判定日に体重測定を行った。惹起貼付除去 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を佐藤らの方法に従って評点した。さらに評点から、Magnusson らの基準に従い、感作性の強さを分類した。

感作性皮膚反応の評点(判定)基準

① 紅斑及び痂皮形成

紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑	1
明らかな紅斑	2
中～強度の紅斑	3
強い紅斑～痂皮形成	4
明らかな紅斑	5

② 浮腫形成

浮腫なし	0
ごく軽度の浮腫	1
中程度の浮腫	2
強度の浮腫	3

皮膚感作性の強度

感作率(%)	評価
0～8	ごく軽度
9～28	軽度
29～64	中等度
65～80	強度
81～100	極度

平均評点 = $\Sigma[\text{①} + \text{②}] / \text{全動物数}$

感作率 = $\text{陽性動物数} / \text{全動物数}$

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示した。

群	動物数	感作	惹起	時間	紅斑スコア					浮腫スコア				感作率(%)	平均評点	評価
					0	1	2	3	4	0	1	2	3			
陰性対照	10	無処置	50% 検体	24	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0.00	-
				48	10	0	0	0	10	0	0	0	0.00			
	10		0.1% DNCB	24	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0.00	
				48	10	0	0	0	10	0	0	0	0.00			
検体	20	100% 検体	50% 検体	24	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0.00	-
				48	20	0	0	0	20	0	0	0	0.00			
陽性対照	20	1% DNCB	0.1% DNCB	24	0	8	11	1	0	8	12	0	0	100	2.25	極度
				48	0	7	13	0	7	13	0	0	2.30			

陰性対照群および検体群では、各観察時のいずれも全例に紅斑や浮腫などの皮膚反応はみられなかった。一方、陽性対照群では全例で軽度から中～強度の紅斑およびごく軽度の浮腫がみられ、感作率は100%を示した。

最終判定日の検体投与群と陽性対照群の体重に有意な減少が認められたが、3回に及ぶ感作処置の拘束により生じたストレスに起因した変化であると考えられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

⑥ 急性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第4. 試験成績の提出除外について

別表2. 急性神経毒性試験成績

急性経口毒性試験、90日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められたことから試験を省略する。

⑦ 急性遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第 4. 試験成績の提出除外について

別表 2. 急性遅発性神経毒性試験成績

急性経口毒性試験、90 日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められたことから試験を省略する。

⑧ 90日間反復経口毒性試験

(1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験 (資料No. 毒A6)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体純度 :

検体は固体化するとろう状になり粉末の飼料に混和しにくくなる。そのため検体のメタノール溶液を用い飼料と混合し、その後メタノールは蒸発させた。対照群では最高濃度の調製に用いたのと同量のメタノールを用いて調製した。検体のメタノール溶液中の成分組成はイミノクタジンアルベシル酸塩で、純度の表示は

である。

試験動物 : Crj:CD(SD)ラット、1群雌雄各10匹、開始時5週齢

試験期間 : 13週間(1986年9月2日~1986年12月2日)

投与方法 : 検体を0、160、400および1000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は5週間に1回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間を通じて、雌雄の何れの投与量においても中毒症状ならびに死亡動物は認められなかった。

体重変化; 全動物について試験期間中は週1回体重を測定した。

1000ppm群の雄は投与22日目以降、雌は7日目以降、投与終了日まで体重増加抑制が認められた。160および400ppm群では影響はみられなかった。統計学的に有意な体重変化が認められた週を下表に示す。

週\投与量(ppm)	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
1						↓95
2						↓↓91
3~13			↓↓84-91		↓93 [#]	↓↓77-83

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法(Dunnett) ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

: 投与6週目のみ認められた。

摂餌量； 給餌箱の3日間の重量差よりケージ毎に算出し、ラット1匹の1日当たりの摂餌量として算出した。

1000 ppm 群の雌雄では投与2週目以後、投与終了時まで摂餌量の減少がみられた。統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

週\投与量(ppm)	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
2			↓ 90			↓ 75
3~8			↓ 61-83			↓ 61-76
9						↓ 73
10			↓ 75			
11	↓ 78		↓ 78			↓ 67
12	↓ 80		↓ 76			
13			↓ 83			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

摂餌効率； 一定期間の摂餌量と体重増加量から摂餌効率を算出した。

投与期間中、何れの投与群についても投与による影響はないと考えられた。統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

週\投与量(ppm)	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
3						↓ 49
5	↑ 144	↑ 144				↓ 63
6		↓ 60				
8			↑ 196	↑ 227		↑ 244

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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

検体摂取量； 摂餌量および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		160	400	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	10	23	57
	雌	11	30	66

摂水量； 摂水量は給水瓶の1日間の重量差よりケージ毎に算出し、ラット1匹の1日当たりの消費量として算出した。

1000 ppm 群の雄では投与4週以後に減少が散見され、雌では投与7週以降に減少が認められた。雌雄とも160 および 400 ppm 群に投与による影響は認められなかった。

統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

週\投与量(ppm)	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
4			↓76			
7						↓76
8						↓77
9						↓83
10			↓79			↓78
12			↓78			↓72
13						↓61

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05, ↓↓: P<0.01

血液学的検査;肉眼的病理検査時に後大静脈より採取した EDTA-2K 加血液を用いて以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、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)、網状赤血球比率、血小板、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	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
投与量 (ppm)						
ヘマトクリット値						↓91
ヘモグロビン量						↓92
MCH						↓98
MCV						↓97
血小板数						↑122

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

1000 ppm 群の雌において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV および MCH の減少、血小板数の増加がみられた。雄では投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査;肉眼的病理検査時に腹大動脈より採取した血液から分離した血清を用いて以下の項目について検査した。

GOT、GPT、ALP、総蛋白、アルブミン、A/G 比、血糖、総コレステロール、中性脂肪、クレアチニン、ビリルビン、尿素窒素、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	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
投与量 (ppm)	160	400	1000	160	400	1000
ALP	↓75					
血糖	↓87		↓87			
総蛋白						↓90
アルブミン						↓91
カリウム			↓88		↓91	↓87
塩素			↓98			↓96

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

雄の 1000 ppm 群では血糖値、カリウムおよび塩素値の減少がみられた。160 ppm 群で ALP および血糖値に統計学的に有意な減少がみられたが投与量との相関はなく、投与との関連は認められなかった。

雌では 1000 ppm 群で総蛋白、アルブミン、カリウム(400 ppm 群を含む)および塩素値の減少が認められた。

尿検査; 投与 13 週目に各用量群の雌雄全例について以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣、尿量、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	雄			雌		
	160	400	1000	160	400	1000
投与量 (ppm)	160	400	1000	160	400	1000
比重			↑101			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Aspin-Welch の検定 ↑: P<0.05

雄では 1000 ppm 群で比重の有意な増加がみられたが投与量との関連は明らかではなく、投与による影響とは考えられない。また、雄の 1000 ppm 群では pH 値が対照群と比較して低値を示す例の増加傾向がみられたが、雌では何れの投与群についても顕著な影響は認められなかった。

眼科学的検査; 投与開始前および投与 12 週目に各用量群の雌雄全例について角膜、結膜、虹彩、眼底を両眼について検査した。

投与 12 週目の検査において、雄の 400 ppm 群の 1 例で右眼の結膜に潰瘍様の変化がみられ、角膜が白濁し、虹彩、眼底の観察は不可能であったが、投与量との関連は認められず、検体投与の影響とは考えられない。雌では何れの項目についても影響は認められなかった。

臓器重量; 13週間投与終了後に各用量群の雌雄全例について、肉眼的病理検査後、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(右)、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		160	400	1000	160	400	1000
最終体重				↓ 87			↓ 78
脳	対体重比			↑ 118			↑ 122
下垂体	重量						↓ 88
胸腺	対体重比						↑ 129
肺	重量						↓ 86
心臓	対体重比						↑ 120
肝臓	重量						↓ 87
	対体重比	↓ 92					↑ 112
腎臓	重量			↑ 118			↑ 138
	対体重比			↑ 136			↑ 175
脾臓	対体重比						↑ 128
精巣	対体重比			↑ 118	-	-	-
屍体	重量			↓ 86			↓ 76
	対体重比					↓ 98	↓ 96

表中の数値は対照群に対する変動率 (%), -は該当しないことを示す
多重比較法 (Dunnett) ↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

1000 ppm 群の雌雄で腎臓重量および対体重比の増加、雌では肝臓重量の減少、対体重比の増加が認められた。160 ppm 群の雄で肝臓重量対体重比の減少がみられたが投与量との関連は認められなかった。

肉眼病理検査; 投与 13 週目に解剖し、全生存動物を対象として検査した。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	160	400	1000	0	160	400	1000
臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	腫大および退色				↑10				↑10
	腎盂拡張						1		
眼球(右)	赤褐色化			1					
胃	粘膜の赤色領域					1		1	

表中の数値は匹数、空欄は所見なしを示す
Fisher の直接確率法 ↑: P<0.01 (申請者註: 統計処理を実施)

1000 ppm 群の雌雄の全例に腎臓の腫大および退色が認められた。

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、下記の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(右)、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮、顎下腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、気管、胸大動脈、脊髄、大腿筋、背部皮膚、大腿骨骨髓、精囊、精巣上体、膀胱、乳腺(雌のみ)、膈、食道、眼球(左)、坐骨神経、胸骨および肉眼的病変部

肝臓、肺、腎臓は雌雄の全群、その他は1000 ppm群と対照群について病理組織検査を行なった。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	160	400	1000	0	160	400	1000
臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	尿細管上皮の萎縮	0	0	3	0	0	1	0	0
	近位尿細管上皮好塩基性化	0	0	0	↑10	0	0	0	↑10
	尿細管上皮内好酸性/褐色の顆粒	0	0	0	↑10	0	0	0	↑10
	近位尿細管基底膜の肥厚	0	0	0	↑7	0	0	0	↑4
	遠位尿細管上皮の増生	0	0	1	↑8	0	0	↑9	↑10
	間質への細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
胃	糜爛	-	-	-	-	1	-	1	0
副腎	結節性過形成	-	-	-	-	1	-	-	0
眼球(右)	出血	-	-	1	-	-	-	-	-

表中の数値は匹数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01(申請者註:統計処理を実施)

腎臓について、雌雄とも400 ppm群で遠位尿細管上皮の増生、1000 ppm群で近位尿細管上皮の好塩基性化、上皮内好酸性あるいは褐色顆粒の出現、基底膜の肥厚、遠位尿細管上皮の増生が認められ、投与による影響と考えられた。

腎臓の尿細管上皮の萎縮、腎盂拡張、間質への細胞浸潤、胃、副腎および眼球の所見は発生数が少なく、かつ投与量との関連が認められないため投与による影響とは考えられない。

以上の結果から検体投与の影響として1000 ppm群の雌雄で、腎臓の変化として重量増加、腫大、退色、近位尿細管上皮の好塩基性化、尿細管上皮細胞内に好酸性または褐色顆粒の出現、近位尿細管基底膜の肥厚、遠位尿細管上皮の増生がみられた。また、関連した変化として体重増加抑制、摂餌量・摂水量の減少、血清中カリウム値、塩素値の減少がみられ、雌のみに総蛋白、アルブミン、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV、MCHの減少および血小板の増加がみられた。

検体投与による影響は主として1000 ppm群に認められたが、遠位尿細管上皮の増生は雌雄の400 ppm群にも認められた。従って、本試験の条件下において無毒性量(NOEL)は、160 ppm(雄:10 mg/kg/day、雌:11 mg/kg/day)と結論される。

⑧ 90 日間反復経口毒性試験

(2) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験 (資料 No. 毒 A7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1988 年

検体純度:

検体は固体化するとう状になり粉末の飼料に混和しにくくなる。そのため検体のメタノール溶液を用い飼料と混合し、その後メタノールは蒸発させた。対照群では最高濃度の調製に用いたのと同量のメタノールを用いて調製した。検体のメタノール溶液中の成分組成で、純度の表示はこの組成から水とメタノールを除いたものである。

試験動物: 純血種ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、入荷時約 4~6 ヶ月齢、8 週間予備飼育

試験期間: 13 週間(1986 年 7 月 1 日~1986 年 10 月 1 日)

投与方法: 検体を 0、10、30、100 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって 400 g/日の飼料を毎日摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与によると考えられる症状および死亡はみられなかった。

体重; 投与期間を通して週 1 回測定し、投与開始前から投与 13 週目までの体重増加量を算出した。

雄の全ての投与群および雌の 100 ppm 群で体重増加量の減少傾向が認められたが、統計学的に有意な差はなかった。

投与量 (ppm)			0	10	30	100
平均体重 (kg)	投与前-1 週	雄	9.20	8.24 (90)	8.46(92)	9.04(98)
		雌	7.58	7.65(101)	7.55(100)	7.68(101)
	投与 13 週	雄	11.10	9.83 (89)	9.84(89)	10.25(92)
		雌	8.83	9.46(107)	9.11(103)	8.50(96)
体重増加量 (kg)	投与前-13 週	雄	1.90	1.59 (84)	1.38(73)	1.21(64)
		雌	1.25	1.81(145)	1.56(125)	0.82(66)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法(Dunnett)で有意差なし

摂餌量および摂餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、摂餌効率も算出した。

平均摂餌量に統計学的に有意な差はなく、投与に起因すると考えられる影響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以下に示す。

投与量 (ppm)		10	30	100
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.5	1.2	3.6
	雌	0.4	1.4	4.2

血液学的検査；投与開始前(4週前および1週前)、投与6および13週目に、全動物を検査した。約18時間の絶食後に頸静脈から採血し、以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比

何れの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

生化学検査；上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同じ動物を対象として、リチウム・ヘパリン抗凝固剤中に採血した血液を用いて下記の項目について測定した。

GOT、GPT、ALP、血漿コリンエステラーゼ、クレアチンフォスホキナーゼ、ナトリウム、カリウム、無機リン、カルシウム、尿素窒素、グルコース、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、A/G比、総コレステロール、ビリルビン

各検査時期とも各投与群で対照群と統計学的有意差はなく、投与による影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前(4週前および1週前)、投与6および13週目に、全動物について以下の項目の測定を行った。

比重、色、蛋白、pH、ケトン体、グルコース、潜血、総ビリルビン、還元物質、ウロビリノーゲン、濁度および沈渣

各検査時期とも各投与群で対照群と統計学的有意差はなく、投与による影響は認められなかった。

眼科的検査；投与開始前、投与13週目に全動物の両眼を検査した。

検体投与による影響はみられなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、卵巣、精巣および甲状腺(上皮小体を含む)

対照群と比して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	10	30	100	10	30	100
精巣 対体重比			↓61	-	-	-

表中の数値は対照群に対する変動率(%), -は該当しないことを示す

t-検定 ↓: P<0.01

100 ppm 群の精巣重量対体重比の減少がみられた。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全生存動物を対象として検査を行なった。

投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査;全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳(脳幹含む)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、下垂体、眼(視神経含む)、甲状腺(上皮小体含む)、胸腺、気管、肺(気管支含む)、心臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、肝臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、骨髄と肋骨、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、骨格筋(四頭筋)、リンパ節(頸部、腸間膜)、胸骨、大動脈(大動脈弓、腹大動脈)、皮膚および乳腺、卵巣、子宮(子宮体、子宮頸部)、膣、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、舌および肉眼的病変部

対照群および投与群に認められた全ての病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
脳	炎症								1
脊髄	白血球集簇								1
下垂体	嚢胞	1			1		1	1	
眼	眼瞼炎					1			
視神経	白血球集簇								1
甲状腺	濾胞性嚢胞		1						
	C細胞増生						1		
上皮小体	嚢胞				1		1		1
舌	白血球集簇			1					
唾液腺	萎縮							1	
	唾液腺炎								1
胸腺	嚢胞			1	1			1	
心臓	鈣質沈着				1				
肺	線虫症						1		
	骨化		1						
	出血		1		2	1	2		1
	白血球集簇	4	3	3	2	4	3	4	3
	色素沈着組織球	2							
	肉芽腫						1		1
	肺炎								1

(続く)

(続き)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	白血球集簇巣	3	2	4	4	4	3	4	3
	肉芽腫			1		1			
腎臓	円柱	1	2						2
	限局性腎臓病症				3				2
	鉍質沈着	4	4	2	1	3	2	3	3
	白血球集簇巣	1			1		2		2
胃	鉍物質化		1						
食道	白血球集簇巣	1							
脾臓	萎縮					1			
	脾臓炎			1					
十二指腸	嚢胞性腺	1							
大腸	出血		1						
	肉芽腫				1				
	リンパ球増生						1		
膀胱	出血		1						
顎下リンパ節	出血		1						
	過形成					1			
腸間膜リンパ節	肉芽腫					2	2		
精巣	精子低形成	2	1		4	-	-	-	-
前立腺	萎縮		1			-	-	-	-
	白血球集簇巣				1	-	-	-	-
	前立腺炎	1				-	-	-	-
卵巣	成熟	-	-	-	-	2			
子宮	膨満	-	-	-	-	2			
皮下	皮膚炎					1	1		
	毛嚢炎			1			2	1	1

表中の数値は匹数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率法で有意差なし(申請者註:統計処理を実施したが有意差なし)

100 ppm 群の雄は全例の精細管に軽度～中程度(グレードは Slight～Moderate)の精子低形成が認められた。なお、対照および 10 ppm 群の精子低形成は軽微(Minimal)であった。100 ppm 群では雄の 3 例および雌の 2 例に軽微な限局性腎臓病症(主に散在性の皮質尿細管の変性および再生からなる)が認められた。これらの所見は検体投与による影響と考えられる。10 および 30 ppm 群には投与による影響はみられなかった。

本試験では以下の変化が投与による影響と考えられる。

100 ppm 群の雄で精巣重量対体重比の低下、精子の低形成がみられた。

100 ppm 群の雌雄の体重増加抑制傾向、軽微な限局性腎臓病症がみられた。

以上の結果から、検体のイヌに対する亜急性毒性の無毒性量(NOEL)は雌雄ともに 30 ppm(雄 1.2 mg/kg/day、雌 1.4 mg/kg/day)と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体ーラット反復経皮、吸入、遅発性神経〉

⑨ 反復投与毒性試験

(1) 21 日間反復経皮投与毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第 4. 試験成績の提出除外について

別表 2.21 日間反復経皮投与毒性試験成績

急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。

(2) 90 日間反復吸入投与毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第 4. 試験成績の提出除外について

別表 2.90 日間反復吸入毒性試験成績

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。

(3) 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」

第 4. 試験成績の提出除外について

別表 2.28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績

急性経口毒性試験、90 日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。

⑩ ラットを用いた 13 週間の神経毒性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2006 年

検体純度 :

試験動物 : Crl: SD (SD)IGS BR ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 7~8 週齢

試験期間 : 13 週間 (2005 年 6 月 6 日~2005 年 9 月 8 日)

投与方法 : 検体は 0、50、160、500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。個々の動物の詳細な身体検査は週 1 回行った。

投与に関連した症状はみられず、試験期間中に死亡も認められなかった。

体重 ; 検疫中と投与開始日に、その後は週 1 回測定し、解剖直前にも測定した。

500 ppm 群の雌雄では 2 週以降に体重増加量が対照に比べて低く、期間を通しての体重増加量 (0-13 週) は対照の増加量に比べて同群の雄では 91%、雌では 73%であった。

投与量 (ppm)		0	50	160	500	
体重増加量 (g)	0-2週	雄	80 (100)	90 (113)	77 (96)	78 (98)
		雌	28 (100)	26 (93)	32 (114)	28 (100)
	0-13週	雄	262 (100)	295 (113)	247 (94)	238 (91)
		雌	92.3(100)	88.4 (96)	93.0 (101)	67.0(73)↓

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↓: P<0.01

摂餌量 ; 全動物の週あたりの摂餌量を検疫中と、その後は毎週求めた。摂餌効率も週毎に計算した。

投与 4 週以降、500 ppm 群の雌雄では摂餌量が対照に比べて低値であった。摂餌効率は 500 ppm 群の雌雄で 3 から 11 週目に若干低値であった。

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)		50	160	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.17	10.3	30.9
	雌	3.70	12.1	36.0

眼科的検査;投与開始前は全動物を、投与 13 週目には対照と高用量群の全生存動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

機能観察バッテリー;投与開始前および 2、4、8 および 12 週に、全生存動物を以下のように検査した。観察者は動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察;痙攣、振顫、攣縮、眼瞼閉鎖、体位、自発性発声

ハンドリング時の観察;ケージからの取り出し時の容易さ、眼球突出、毛の状態、立毛、ハンドリング時の反応、流涎、流涙、発声

アリーナでの観察;活動の回数、覚醒、痙攣、振顫、攣縮、脱糞回数、歩行、身繕い、眼瞼の閉鎖、体位、立ち上がり回数、排尿

触診;接近に対する反応、体温、体重、握力 (前肢、後肢)、着地時の四肢の広がり、瞳孔反射、正向反射、聴覚驚愕反射、尾を挟んだ際の反応、接触に対する反応

運動活性;自動装置で、個々の動物の活動を 2 つの高さのビーム(High を Low)を用い 6 分間隔で 1 時間計測。

アリーナでの観察において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	160	500
区画移動回数	4週 雌		↓66	↓82
立ち上がり回数	12週 雌		↓64	↓64

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↓: P<0.05

雌の中および高用量群では 4 週および 12 週に区画移動回数および立ち上がり回数の軽度な低値がみられた。これらの変化は一過性であり、生物学的変動の範囲内に入ると考えられた。

以下のように、対照と比べて投与群では運動活性に有意差がみられたが、試験時期間で連続性がなかった。従ってこれらは正常な生物学的変動によると考えられた。

性別 投与量 (ppm)			雄			雌		
			50	160	500	50	160	500
投与前	Low	42-48 min.		↑735	↑1617			
		48-54 min.			↑2326			↑206
		54-60 min.			↑3810			
2週	High	12-18 min.						↑175
		30-36 min.			↑277			
		42-48 min.			↑844			
	Low	42-48 min.			↑350			
		48-54 min.			↑364			
4週	High	0-6 min.	↑135	↑128	↑137			
8週	Low	42-48 min.				↓41	↓48	↓64
12週	Low	0-6 min.	↑142	↑150	↑162			

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

t-検定または Williams' test ↑↓: P<0.05, ↑↑: P<0.01

臓器重量;投与期間終了時に全生存動物を対象として最終体重、脳および腎重量を測定した。動物の屠殺にはバルビツール酸塩の腹腔内過剰投与によった。グルタールアルデヒド:パラホルムアルデヒド固定液を大動脈から還流した。

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。腎の絶対重量の増加が雌の高用量群にみられた。

性別 投与量 (ppm)			雄			雌		
			50	160	500	50	160	500
最終体重 (g)								↓90
腎臓絶対重量 (g)								↑119

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↑↓: P<0.01

肉眼病理検査および脳の解剖学的計測;投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。脳の計測は大脳半球の吻側部と小脳の最尾側までの長さ、および大脳半球の最も幅の広い部分の幅を測定した。

投与による肉眼所見はみられず、大脳半球について行った解剖学的計測の結果は対照と投与動物で同様であった。

病理組織学的検査;対照および高用量群の内、各性 5 匹の下記組織をパラフィンワックスに包埋し、4-5 μm に薄切し、ヘマトキシリン・エオシン染色標本作製し、鏡検した。坐骨神経と脛骨神経は樹脂包埋を行い、約 2 μm に薄切し、トルイジンブルーで染色し、鏡検した。

脳 (3 切片)、背根線維、背根神経節、腹根線維、眼球、視神経、腓腹筋、脊髄、腎臓(中用量も観察)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット反復神経毒性〉

投与に関連した、あるいは比較的高頻度にみられた病変を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	160	500	0	50	160	500
腎臓皮質尿細管再生性過形成	0/5	0/0	0/5	↑4/5	0/5	0/0	0/5	↑5/5
腎臓皮質尿細管微細褐色色素	1/5	0/0	3/5	3/5	2/5	0/0	0/5	5/5

Fisher の直接確率法 (両側) ↑: $P < 0.05$, ♂: $P < 0.01$

神経病理検査に供された組織に病変はみられなかった。腎臓には 500 ppm 群の雌雄に皮質尿細管の再生性過形成が認められ、投与に関連していた。皮質尿細管の微細褐色色素沈着が高用量群で若干多かったが、対照にもみられることから、毒性学的な意義は乏しいと考えられた。

DF-250 を CD ラットに 13 週間、飼料中濃度で 500 ppm まで投与したところ、高用量群で腎毒性がみられ、本用量が最大耐量と考えられた。500 ppm 群では機能観察バッテリー、病理解剖および神経病理組織検査において異常はみられなかった。従って、この試験における神経毒性への無影響量は 500 ppm (雄で 30.9 mg/kg/day、雌で 36.0 mg/kg/day) と考えられた。

⑪1 年間反復投与経口投与毒性および発がん性試験

(1) イヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1992 年

検体純度 :

検体は固体化するとろう状になり粉末の飼料に混和しにくくなる。そのため検体のメタノール溶液を用い飼料と混合し、その後メタノールは蒸発させた。対照群では最高濃度の調製に用いたのと同量のメタノールを用いて調製した。検体のメタノール溶液中の成分組成は

で、純度の表示はこの組成から水とメタノールを除いたものである。

試験動物 : 純血ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 34~38 週齢

試験期間 : 52 週間(1989 年 11 月 22 日~1990 年 11 月 23 日)

投与方法 : 検体を 0、10、25、75 ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって 400 g/日 (投与 39 週以降は 500 g/日)の飼料を毎日自由に摂取させた。

飼料は週に 1 度調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

52 週間の投与期間に死亡例はなく、検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

体重 ; 投与開始前(投与 0 週時)、投与開始後は週に 1 回測定した。

検体投与によると考えられる体重への影響は認められなかった。

摂餌量 ; 試験期間を通じて、個体別に摂餌量を毎日測定した。

検体投与によると考えられる摂餌量への影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		10	25	75
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.37	0.90	2.65
	雌	0.41	0.98	2.97

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週目に、雌雄全ての動物の血液を頸静脈または橈側皮静脈から採取した。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球平均恒数(MCV、MCHC)、血小板数、総白血球数および白血球百分比、赤血球細胞形態、プロトンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

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	投与量(ppm)	10		25		75			
	検査時期(週)	13	52	13	52	13	26	39	52
雄	赤血球数							↓ 87	↓ 89
	ヘマトクリット値							↓ 88	↓ 88
	ヘモグロビン量					↓ 90 ^K		↓ 88	↓ 89
	血小板数						↑ 124		
	白血球分面 好酸球比率					↑ 364	↑ 486		
	白血球分面 単球比率							↑ 318	↑ 293

性	投与量(ppm)	10		25		75			
	検査時期(週)	0	39	0	26	39	26	39	52
雌	赤血球数				↓ 88		↓ 89		
	ヘマトクリット値				↓ 88		↓ 90		
	白血球分面 好酸球比率			↑ 410 ^S					
	白血球分面 リンパ球比率		↓ 73			↓ 66		↓ 78	
	プロトンビン時間								↓ 86 ^K
	活性化部分トロンボ プラスチン時間	↑ 139 ^S							

表の数値は対照群に対する変動率(%)

無印：Williamsの検定、^S：Studentの検定、^K：Kruskal-Wallisの平均順位和検定

↑↓：P<0.05、↑↑：P<0.01

75 ppm 群では 13、26、39 および 52 週目の検査でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数が統計学的に有意な低下を示したが、個別データを検討すると、群間差が小さかったこと、投与量との関連がみられないこと、投与開始前期間にもこれらの測定値に同様の傾向がみられていたことから検体投与に起因する変化とは考えられない。

血液生化学検査；雌雄全ての動物について、上記血液学的検査と同一検査時期に採血した血液の血清を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総コレステロール、総ビリルビン、ALP、グルコース、GOT、GPT、 γ -GT、CPK、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(OCT)

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	投与量 (ppm)	10			25			75				
	検査時期 (週)	13	39	52	13	39	52	0	13	26	39	52
雄	総蛋白							↓93 ^S				
	アルブミン	↓86	↓87	↓89	↓93	↓90	↓96		↓86		↓87	↓93
	グロブリン				↑119			↓88 ^S	↑112			
	ビリルビン							↑200 ^S				
	OCT							↑343 ^S				
	γ -GT								↑150			
	カリウム					↑110					↑110	

性	投与量 (ppm)	10				25				75		
	検査時期 (週)	0	13	26	39	0	13	26	39	13	26	39
雌	アルブミン	↓93 ^S	↓86	↓90	↓84		↓86	↓90	↓84	↓86	↓90	↓84
	OCT											↑171
	カリウム					↑113 ^S						

表の数値は対照群に対する変動率(%)

無印: Williamsの検定、^S: Studentの検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01

雌の52週目は何れの項目についても統計学的な有意差はなかった。

検体投与群の雌雄にアルブミン濃度の低下、グロブリン濃度の増加が認められ、その他にも統計学的有意差が認められる項目がみられた。これらの項目について個体毎に検討すると、僅かに群間差が認められるものの投与量との関連は明らかではなく、これらと関連した項目に変化は認められないことから検体投与による影響ではないと考えられる。

尿検査 ; 上記血液学的検査と同一時期に16時間尿を採取した。各群雌雄4匹ずつを対象として、以下の項目の測定を行なった。

外観、尿量: 投与開始前検査は未実施

色調、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素、尿沈渣の鏡検

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	投与量(ppm)	10			25			75		
	検査時期(週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
雄	蛋白		↓54			↓42			↓58	

性	投与量(ppm)	10			25			75		
	検査時期(週)	13	39	52	13	39	52	13	39	52
雌	pH		↓85			↓91			↓87	

表の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams の検定 ↓: P<0.05

投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

眼科学的検査; 投与開始前、投与 26 および 52 週目に全動物の両眼を検査した。

投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

骨髄検査; 肉眼的病理検査前に全ての動物の胸骨穿刺により骨髄試料を採取した。
塗抹標本を作製し、細胞の充実性、分布および形態を観察した。

投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

臓器重量; 投与期間終了時に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。

副腎、脳、精巢上部、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、下垂体、脾臓、精巢、卵巣、胸腺、甲状腺(上皮小体含む)、子宮、前立腺、唾液腺(顎下腺)

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		雄			雌		
検査時期(週)		52			52		
投与量(ppm)		10	25	75	10	25	75
精巢	重量			↓53	-	-	-
前立腺	重量 ¹⁾			↑154	-	-	-

表の数値は対照群に対する変動率(%), -は該当しないことを示す

無印: Williams の検定 ↑: P<0.05, ↓: P<0.01

1): 臓器重量に影響を及ぼす可能性のある体重差を補正するため、臓器重量と体重の群内相関性が 10%水準で有意である場合、臓器重量データに最終体重を共分散として含めて分析した。

75 ppm 群の雄の精巢重量が対照群と比較して統計学的に有意な低下を示し、また同群では前立腺重量が有意な増加を示した。
その他の臓器、その他の投与群には投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査; 投与期間終了時に全動物を対象として行なった。重量測定臓器に加えて、以下に示す器官、臓器について実施した。

消化管(食道、胃体部、幽門、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、大動脈(大動脈弓、腹部大動脈)、眼、大腿骨および関節(骨髄含む)、胆嚢、涙腺、リンパ節、乳腺、坐骨神経、二頭筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、胸骨、舌、気管、膀胱、膻

投与による影響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全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、消化管(食道、胃体部、幽門、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、大動脈(大動脈弓、腹部大動脈)、脳(大腦皮質、視床核、中脳、髓質、小脳)、眼、大腿骨および関節(骨髓含む)、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、肝臓、肺(気管支含む)、リンパ節(頸部および腸間膜)、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、骨格筋(二頭筋)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺(上皮小体含む)、舌、気管、膀胱、子宮、膣

主な病理組織学所見と発生頻度を下表に示す。

性別		雄				雌				
検査時期(週)		52				52				
投与量(ppm)		0	10	25	75	0	10	25	75	
計画屠殺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	肺	肺炎		1			1			
		鬱血						1	1	
		肉芽腫						1		
		胸膜肥厚				1				
	肝臓	胆管増生						1		
		類洞の拡張/鬱血				2				
	腎臓	単核球の浸潤					1			
		皮質/髓質尿管上皮空胞化								1
		尿管上皮褐色色素沈着	1	2	3	3			2	3
	膀胱	尿路上皮の過形成						1		
		尿路上皮下炎症細胞浸潤						1		
	精巣	精子形成低下				↑4	-	-	-	-
	精巣上体	精子細胞の不在				↑4	-	-	-	-
	卵巣	黄体欠損	-	-	-	-	1		1	1
	子宮	間質組織増生	-	-	-	-			3	
	副腎	球状帯細胞の空胞化	1	1				1		
		束状帯細胞の空胞化								1
	下垂体	前葉の嚢胞形成		1		1	1	2	2	2
	胃	粘膜の鉍質沈着	1		1					
乳腺	分泌の活性化					2			1	

表中の数値は匹数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す。

Fisher の直接確率法 ↑: P<0.05 (申請者註:統計処理を実施)

75 ppm 群で全ての雄の動物の精巣に精子形成の著しい低下およびそれに伴う精巣上体での精子の不在が認められた。

腎尿管上皮における褐色色素の僅かな沈着が 75 ppm 群の雌雄に高頻度に認められ、投与による影響と考えられるが、腎臓にその他の所見が認められないことから毒性的意義に乏しいと考えられる。

前立腺については 75 ppm 群の雄に有意な重量増加が認められていたが、組織学的な変化は認められなかった。

その他全ての所見は偶発的な変化と考えられ、投与による影響はないと考えられる。

以上のことから、検体のイヌに対する慢性毒性の無毒性量(NOEL)は雄が 25 ppm

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体－イヌ慢毒〉

(0.90 mg/kg/day)、雌が 75 ppm (2.97 mg/kg/day) と考えられる。

①1年間反復投与経口投与毒性および発がん性試験

(2) 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/発がん性併合試験

(資料No. 毒A10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1992年

検体純度 :

検体は固体化すると蟻状になり粉末の飼料に混和しにくくなる。そのため検体のメタノール溶液を用い飼料と混合し、その後メタノールは蒸発させた。対照群では最高濃度の調製に用いたのと同量のメタノールを用いて調製した。検体のメタノール溶液中の成分組成は

で、純度の表示はこの組成から水とメタノールを除いたものである。

試験動物 : CD系ラット、1群雌雄各72匹、開始時5週齢(4匹/ケージの集団飼育)、53週後に各群雌雄20匹を計画屠殺(衛星群)

試験期間 : 24ヶ月(1989年7月13日~1991年7月12日)

投与方法 : 検体を0、30、80、200 ppm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毎週調製した。本試験では当初500 ppm投与群を設けていたが、摂餌量の減少を伴う体重増加の顕著な抑制(投与開始~26週の体重増加量は雄では対照群の74%、雌では62%)がみられたので26週目に全動物を屠殺・廃棄した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日1回観察した。週に1回、詳細な症状観察を追加実施した。

検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	30	80	200
死亡率(%)	雄	50	60	63	52
	雌	50	54	50	54

Fisherの直接確率計算法で有意差なし

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化 ; 群分け時、投与開始時、その後は週1回、すべての動物の体重を測定した。体重の統計解析は増加量を用いて行なった。

200 ppm 群の雌では投与開始 10~52 週目の体重増加量及び 104 週間を通しての体重増加量が対照群より統計学的に有意に低下した。同群の雄では 52 週から 104 週までの体重増加量が有意に低かった。その他の雌雄の投与群に検体投与の影響はみられなかった。

投与量(ppm)			0	30	80	200
平均体重 (g)	52 週	雄	740	764 (103)	769 (104)	727 (98)
		雌	400	402 (101)	402 (101)	372 (93)
	104 週	雄	776	783 (100)	787 (101)	708 (91)
		雌	498	430 (86)	480 (96)	428 (86)
体重増加量 (g)	10-52週	雌				↓(82)
	52-104週	雄				↓(2)
	0-104週	雌				↓(82)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

摂餌量、摂餌効率および飲水量; 投与期間はケージごとの摂餌量を毎週測定した。摂餌効率は最初の 26 週間について計算した。飲水量は 12、25、51 週に衛星群の全ケージについて測定した(1 日間)。

200 ppm 群雌の 52 週目までは対照群とほぼ同等の摂餌量であったが、53 週目以後わずかに低下した。他の雌雄投与群の平均累積摂餌量は対照群と同等であった。最も著しい成長期の摂餌効率(1-26 週)を算出したが、検体投与の影響はみられなかった。飲水量にも影響はみられなかった。

投与量(ppm)			0	30	80	200
平均摂餌量 (g)	53-104週	雌				↓(93)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams' test ↓: P<0.01

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)		30	80	200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.2	3.2	8.1
	雌	1.7	4.3	10.9

眼科学的検査; 投与前に群分けした全動物の眼球を検査し、その後の検査に支障のある(眼病変を有する)動物を予備動物(体重が同等で眼病変のない)と交換した。投与 52 週に衛星群の対照と 200 ppm 群について全動物を検査した。投与終了時に対照と高用量群の全生存動物について検査した。

投与と関連した影響は認められなかった。

血液学的検査; 投与 13、26、50、78 週目および 103 週後に各群各性 10 匹ずつを対象とし、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、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、トロンボテスト(TT)、白血球百分比

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		30	80	200	500	30	80	200	500
RBC	13週								↓97
	26週				↓95				↓94
Hb	13週							↓97	↓93
	26週				↓98				↓94
	103週							↑107	
Ht	13週								↓94
	26週				↓96				↓90
	103週							↑106	
MCV	13週	↑101	↑100	↑101	↑101				↓99
	26週						↓99	↓99	↓97
	50週			↑102				↓99	
MCH	13週			↑103	↑102			↓97	↓97
	26週	↑104	↑103	↑104	↑103				
MCHC	13週						↓99	↓98	↓98
	26週	↑102	↑101	↑102	↑101	↑103	↑102	↑102	↑103
血小板	13週								↑123
	26週								↑121
TT	26週						↓95	↓95	↓95
百分比 単球	50週		↓18	↓18					

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams'test ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

途中で試験を中止した 500 ppm 群の雌では、13 及び 26 週目にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数等の統計学的に有意な低下や、血小板数の増加がみられ、雄にも 26 週目に血小板数を除き同様な傾向がみられた。30、80、200 ppm 群ではいずれの週においても対照群とほぼ同等の値を示し検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査; 投与 26、50、78 週目および 103 週後に各群各性 10 匹ずつを対象とし、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、BUN、クレアチニン、血糖、総コレステロール、ALP、GOT、GPT、γ-GTP、CPK、OCT、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素

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			
		30	80	200	500	30	80	200	500
グルコース	50週	↑109	↑115	↑117					
総タンパク	26週							↓90	
	50週			↓96					
	78週			↑107					
アルブミン	26週	↓94	↓94	↓91	↓94			↓87	
グロブリン	26週							↓92	
	50週			↓95					
	78週			↑112					
BUN	26週				↑107				
クレアチニン	26週								
	103週	↑120	↑140	↑120					
ALP	26週							↑141	
	50週			↓80					
GPT	26週							↓72	
	50週						↓69		
	103週			↓45					
GOT	103週			↓47					
OCT	26週							↓46	
CPK	50週						↓50		
Na	26週				↑101				
	50週			↑101		↑101	↑101	↑102	
K	26週				↓85				
	50週						↓83		
	103週					↓88	↓85		
Ca	26週					↓97	↓97	↓95	
	50週		↓98	↓98					
P	26週				↑106			↑116	
Cl	26週							↓98	

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams'test ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

途中で試験を中止した 500 ppm 群の雌では、26 週目の検査でアルブミン及びグロブリン値に低下がみられ総蛋白も減少した。雄でもアルブミン値の減少がみられた。この他に同群雌雄でみられたいくつかの項目における変動には毒性学的意義はないと考えられる。

CPK、グロブリン値、総蛋白等の変動が 50、78、103 週目にみられたが一定した傾向は認められなかった。これら以外にみられた軽度の変動を含め、変動幅は少なく、一定の傾向・用量相関性も明瞭ではないため毒性学的な意義のない変動と思われる。

尿検査 ; 投与 26、50、78 週目および 103 週後に各群各性 10 匹ずつを対象とし、絶食、絶水下で夜間尿を採取し、下記項目について分析した。さらに、沈渣の鏡検を行った。

色、尿量、pH、比重、蛋白、総還元性物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、
毒 A-3 4

ウロビリノーゲン、潜血

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			
		30	80	200	500	30	80	200	500
尿量	13週								↑164
	26週							↓98	↓98
	78週							↓97	
pH	103週							↓92	
	13週						↓99	↓99	↓98
	26週				↓100				↓99
比重	13週						↓84	↓80	↓64
	26週								↓75
	103週			↑236					

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams'test ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01

500 ppm 群の雌では 13 週目に尿量の増加が、13 及び 26 週目に尿比重及び尿蛋白の減少がみられた。

30、80、200 ppm 群でも各検査時期に軽度の変動が散見されたが、一定の傾向もなく毒性学的な意義の少ない変動と考えられる。

臓器重量 ; 投与 52 週後は衛星群の、104 週後は主試験群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。統計解析は重量について行った。重量の分散分析で、一部臓器は最終体重を共変量に用いた共分散分析を行った。

脳、肝臓、心臓、肺、腎臓、脾臓、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、精巣、精巣上体、前立腺(104 週後のみ)、卵巣

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		
		30	80	200	30	80	200
脳	52 週			↓97			
副腎	52 週			↑113			
精巣上体	52 週			↑114	-	-	-
肺	52 週						↑108
腎臓	52 週				↑111	↑107	↑126
	104 週						↑117

表中の数値は対照群に対する変動率(%)、-は該当しないことを示す

Williams'test ↑↓: P<0.05, ↑↑: P<0.01

52 週後の計画屠殺群(衛星群)では雌の全投与群で腎臓重量の有意な増加がみられたが、明瞭な用量相関性はなく、病理組織学的検査でも低用量からの重量増加の裏付けとなる変化はなかったことから投与に関連した変化とは考えられない。雄の投与群に腎臓重量の増加はみられなかった。雄の 200 ppm 群で精巣上体及び副腎重量の増加がみられたが、組織学的変化もなく、最終屠殺時には認められないことから、投与に関連した変化とは考えられない。他の全ての臓器重量は雌雄とも対照群と同等と考えられた。

104 週後の最終屠殺では 200 ppm 群の雌に腎臓重量の増加が認められた。同群雄に精巣上体重量の増加傾向がみられ(対照の 1.22g に対して 1.45 g)、この増加は組織検査で精子肉芽腫を呈した数匹の動物によるものであった。他の全ての臓器重量は雌雄とも対照群と同等と考えられた。

肉眼病理検査; 投与 52 週後に衛星群の全動物について剖検を行った。投与終了後には生存動物の全てを解剖した。これらの定期屠殺動物の骨髄塗抹標本作製した。同様に試験途中で死んだラットでも可能な場合はスミアを採取した。

次頁以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表1-1(衛星群)、表1-2(104週計画屠殺動物)、表1-3(死亡・切迫屠殺動物)および表1-4(全動物)に示す。なお、報告書では肉眼所見に膿瘍の記載があったが、抄録では申請者が膿瘍様に代えた。

衛星群では、雄200 ppm群で前立腺に腫瘤(1匹)、膿瘍様(2匹)が認められた。

主群では雄200 ppm群の途中死亡及び計画屠殺動物に精囊、精巣上体及び輸精管で黄変、黄色腫脹、膿瘍様がみられた。また雄の200 ppm群では腎臓の退色が対照に比べて多くみられた。

その他、種々の所見が認められたが、いずれも検体投与に関連するものとは考えられない。

〈表1-1〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物(衛星群)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
衛星群 52週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		19	20	18	20	20	20	19	20
尾	膿疱	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	1(5)	0(0)	0(0)
	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	5(25)	5(25)	6(32)	5(25)
下垂体	出血斑	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(11)	0(0)
	腫大	1(5)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝臓	退色	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)
	被膜下暗色領域	0(0)	0(0)	1(6)	0(0)	2(10)	2(10)	0(0)	1(5)
	退色	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腎臓	皮質癒痕化、均質	0(0)	1(5)	1(6)	2(10)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)
	小型	2(11)	1(5)	1(6)	0(0)	-	-	-	-
精巣	軟化	3(16)	1(5)	2(11)	1(5)	-	-	-	-
	腫瘍	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	-	-	-	-
前立腺	膿瘍様	0(0)	1(5)	0(0)	2(10)	-	-	-	-
	囊胞	-	-	-	-	4(20)	9(45)	6(32)	4(20)
乳腺	肥厚	-	-	-	-	0(0)	0(0)	2(11)	0(0)
	下垂体による 腹側陥没	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)
肺	出血斑	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(10)
皮膚	脱毛	3(16)	1(5)	2(11)	3(15)	7(35)	8(40)	6(32)	6(30)
副腎	鬱血	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(11)	0(0)
	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	3(15)	1(5)	0(0)

衛星群の途中死亡動物は本テーブルに集計しない(報告書でも集計していない)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

〈表1-2〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物(104週)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
104週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		25	21	19	25	26	24	26	24
尾	膿疱	13(52)	12(57)	12(63)	18(72)	5(19)	8(33)	7(27)	4(17)
下垂体	腫大	9(36)	5(24)	4(21)	7(28)	16(62)	16(67)	15(58)	17(71)
	出血斑	12(48)	7(33)	7(37)	12(48)	16(62)	19(79)	15(58)	20(83)
肝臓	腫大	10(40)	5(24)	4(21)	5(20)	4(15)	8(33)	8(31)	7(29)
	退色	4(16)	3(14)	2(11)	1(4)	1(4)	1(4)	2(8)	0(0)
	中間葉切痕の被膜下退色領域	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	7(27)	4(17)	6(23)	5(21)
	被膜下暗色領域	12(48)	12(57)	9(47)	10(40)	15(58)	11(46)	13(50)	13(54)
甲状腺	腫瘤	1(4)	2(10)	3(16)	4(16)	0(0)	1(4)	1(4)	1(4)
子宮頸部	肥厚/腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	11(42)	10(42)	10(38)	9(38)
腎臓	退色	1(4)	4(19)	3(16)	5(20)	1(4)	2(8)	1(4)	2(8)
	皮質癒痕化、均質	8(32)	6(29)	6(32)	9(36)	2(8)	4(17)	2(8)	5(21)
輸精管	膿瘍様	0(0)	0(0)	0(0)	↑15(60)	-	-	-	-
精巣	青色	6(24)	5(24)	2(11)	6(24)	-	-	-	-
	小型	7(28)	3(14)	2(11)	9(36)	-	-	-	-
	軟化	6(24)	3(14)	1(5)	4(16)	-	-	-	-
精巣上体	膿瘍様/黄色腫脹	0(0)	1(5)	0(0)	↑7(28)	-	-	-	-
精囊	小型/空虚/内容僅か	0(0)	2(10)	1(5)	↑7(28)	-	-	-	-
	膿瘍様/黄色/黄色腫脹	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	-	-	-	-
乳腺	嚢胞	2(8)	1(5)	0(0)	4(16)	6(23)	12(50)	10(38)	↑14(58)
	肥厚	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	13(50)	18(75)	17(65)	16(67)
脳	下垂体による腹側陥没	5(20)	5(24)	3(16)	5(20)	10(38)	10(42)	10(38)	14(58)
肺	鬱血	2(8)	1(5)	0(0)	2(8)	3(12)	5(21)	2(8)	3(13)
	出血斑	7(28)	5(24)	7(37)	9(36)	4(15)	5(21)	5(19)	4(17)
皮下	腫瘤	4(16)	6(29)	4(21)	5(20)	15(58)	13(54)	16(62)	20(83)
副腎	暗色斑	9(36)	7(33)	3(16)	6(24)	12(46)	12(50)	15(58)	12(50)
	鬱血	1(4)	2(10)	2(11)	1(4)	7(27)	8(33)	7(27)	5(21)
	腫大	8(32)	5(24)	4(21)	↓2(8)	10(38)	9(38)	13(50)	11(46)
	退色斑	14(56)	13(62)	14(74)	14(56)	22(85)	20(83)	22(85)	17(71)
卵巣	液体に満たされた嚢胞	-	-	-	-	4(15)	7(29)	4(15)	7(29)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%）、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

〈表1-3〉 肉眼病理検査 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
死亡・切迫屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		27	31	33	27	26	28	26	28
尾	膿疱	4(15)	4(13)	7(21)	4(15)	5(19)	4(14)	4(15)	2(7)
下垂体	腫大	14(52)	16(52)	16(48)	10(37)	22(85)	21(75)	18(69)	20(71)
	出血斑	13(48)	16(52)	19(58)	11(41)	20(77)	20(71)	15(58)	19(68)
肝臓	腫大	3(11)	8(26)	8(24)	3(11)	4(15)	3(11)	6(23)	5(18)
	退色	8(30)	5(16)	4(12)	7(26)	3(12)	1(4)	7(27)	1(4)
	中間葉切痕の被膜下退色領域	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	9(35)	8(29)	10(38)	9(32)
	被膜下暗色領域	7(26)	9(29)	9(27)	6(22)	9(35)	6(21)	9(35)	10(36)
子宮頸部	肥厚/腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(15)	7(25)	2(8)	6(21)
腎臓	退色	7(26)	9(29)	9(27)	12(44)	2(8)	4(14)	7(27)	3(11)
	皮質癒痕化、均質	9(33)	10(32)	14(42)	7(26)	5(19)	4(14)	5(19)	5(18)
輸精管	膿瘍様	0(0)	0(0)	0(0)	4(15)	-	-	-	-
精巣	青色	5(19)	6(19)	11(33)	5(19)	-	-	-	-
	小型	6(22)	7(23)	10(30)	5(19)	-	-	-	-
	軟化	6(22)	9(29)	13(39)	6(22)	-	-	-	-
精巣上部	膿瘍様/黄色腫脹	1(4)	1(3)	1(3)	1(4)	-	-	-	-
精囊	小型/空虚/内容僅か	9(33)	4(13)	10(30)	6(22)	-	-	-	-
	膿瘍様/黄色/黄色腫脹	0(0)	0(0)	0(0)	4(15)	-	-	-	-
前立腺	腫瘤	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	-	-	-	-
	膿瘍様	2(7)	0(0)	1(3)	2(7)	-	-	-	-
乳腺	嚢胞	0(0)	1(3)	2(6)	1(4)	7(27)	11(39)	7(27)	12(43)
	肥厚	0(0)	0(0)	3(9)	1(4)	16(62)	10(36)	13(50)	12(43)
脳	下垂体による腹側陥没	11(41)	14(45)	15(45)	9(33)	20(77)	20(71)	17(65)	18(64)
肺	鬱血	10(37)	5(16)	6(18)	8(30)	3(12)	5(18)	4(15)	3(11)
	出血斑	2(7)	2(6)	2(6)	2(7)	0(0)	0(0)	2(8)	0(0)
皮下	腫瘤	6(22)	10(32)	6(18)	1(4)	17(65)	13(46)	16(62)	17(61)
副腎	暗色斑	4(15)	2(6)	6(18)	3(11)	11(42)	8(29)	8(31)	12(43)
	鬱血	6(22)	4(13)	4(12)	1(4)	6(23)	4(14)	4(15)	11(39)
	腫大	10(37)	9(29)	8(24)	7(26)	7(27)	11(39)	8(31)	11(39)
	退色斑	9(33)	9(29)	12(36)	7(26)	17(65)	11(39)	14(54)	16(57)
卵巣	液体に満たされた嚢胞	-	-	-	-	3(12)	0(0)	3(12)	4(14)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%）、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法で有意差なし

〈表1-4〉 肉眼病理検査 全動物

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
全動物									
臓器・所見\検査動物数		71	72	70	72	72	72	71	72
尾	膿疱	17(24)	16(22)	19(27)	22(31)	11(15)	13(18)	11(15)	6(8)
下垂体	腫大	23(32)	21(29)	20(29)	17(24)	43(60)	42(58)	39(55)	42(58)
	出血斑	25(35)	23(32)	26(37)	23(32)	36(50)	39(54)	32(45)	39(54)
肝臓	腫大	14(20)	14(19)	12(17)	8(11)	8(11)	11(15)	14(20)	12(17)
	退色	12(17)	8(11)	6(9)	8(11)	4(6)	3(4)	9(13)	1(1)
	中間葉切痕の被膜下退色領域	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	16(22)	12(17)	16(23)	14(19)
	被膜下暗色領域	19(27)	21(29)	19(27)	16(22)	26(36)	19(26)	22(31)	24(33)
甲状腺	腫瘍	1(1)	2(3)	3(4)	4(6)	0(0)	1(1)	1(1)	1(1)
子宮頸部	肥厚/腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	15(21)	17(24)	12(17)	15(21)
腎臓	退色	8(11)	13(18)	12(17)	↑18(25)	3(4)	6(8)	8(11)	5(7)
	皮質癒痕化、均質	17(24)	17(24)	21(30)	18(25)	7(10)	8(11)	7(10)	11(15)
輸精管	膿瘍様	0(0)	0(0)	0(0)	↑19(26)	-	-	-	-
精巣	青色	11(15)	11(15)	13(19)	11(15)	-	-	-	-
	小型	15(21)	11(15)	13(19)	14(19)	-	-	-	-
	軟化	15(21)	13(18)	16(23)	11(15)	-	-	-	-
精巣上体	膿瘍様/黄色腫脹	1(1)	2(3)	1(1)	↑8(11)	-	-	-	-
精囊	小型/空虚/内容僅か	9(13)	6(8)	11(16)	13(18)	-	-	-	-
	膿瘍様/黄色/黄色腫脹	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(8)	-	-	-	-
前立腺	腫瘍	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	-	-	-	-
	膿瘍様	2(3)	1(1)	1(1)	4(6)	-	-	-	-
乳腺	嚢胞	2(3)	2(3)	2(3)	5(7)	17(24)	↑32(44)	23(32)	↑30(42)
	肥厚	0(0)	0(0)	3(4)	1(1)	29(40)	28(39)	32(45)	28(39)
脳	下垂体による腹側陥没	16(23)	19(26)	18(26)	14(19)	30(42)	30(42)	27(38)	33(46)
肺	鬱血	12(17)	6(8)	6(9)	10(14)	6(8)	10(14)	6(8)	6(8)
	出血斑	9(13)	7(10)	9(13)	11(15)	4(6)	5(7)	7(10)	6(8)
皮下	腫瘍	10(14)	16(22)	10(14)	6(8)	32(44)	26(36)	32(45)	37(51)
皮膚	脱毛	3(4)	1(1)	2(3)	3(4)	7(10)	8(11)	6(8)	6(8)
副腎	暗色斑	13(18)	9(13)	9(13)	9(13)	23(32)	20(28)	23(32)	24(33)
	鬱血	7(10)	6(8)	6(9)	2(3)	13(18)	12(17)	13(18)	16(22)
	腫大	18(25)	14(19)	12(17)	↓9(13)	18(25)	23(32)	22(31)	22(31)
	退色斑	23(32)	22(31)	26(37)	21(29)	39(54)	31(43)	36(51)	33(46)
卵巣	液体に満たされた嚢胞	-	-	-	-	7(10)	7(10)	7(10)	11(15)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%）、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法(両側) ↓: P<0.05、↑: P<0.01

病理組織学的検査; 主試験群と衛星群の全ての死亡動物、対照および高用量群の定期屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。他の用量群の定期屠殺動物は、肺、肝臓、腎臓および肉眼的異常部位の標本作製と観察を行なった。ホルマリン固定した肝臓から凍結切片を採り、Oil Red O(ORO)染色した。腎臓については同様にORO染色またはPAS染色を病理学者の指示で行なった。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、胸骨(骨髄、骨)、大腿骨(骨、関節)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺)、食道、胃、肝臓、膵臓、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、精囊、卵巣、子宮、膺、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺、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2-1(衛星群)、表2-2(104週計画屠殺動物)、表2-3(死亡・切迫屠殺動物)および表2-4(全動物)に示す。

腎臓:尿細管上皮細胞の肥大を伴う皮質尿細管の拡張の発生頻度の有意な増加が、雌の80 ppm群(104週)および200 ppm群(52週、104週、途中死亡および全動物)にみられた。本病変は雄の200 ppm群(104週)でも若干増加した(有意差なし)。雄では糸球体腎炎の僅かな増加が200 ppmおよび80 ppm群でみられた(52週または途中死亡)。皮質尿細管への微量の色素沈着が雌の200 ppm群で若干増加したが、毒性学的な意義は乏しいと考えられる。

雄性生殖器:対照に比べ200 ppm群では精子瘤、精子肉芽腫、肉芽性反応が輸精管、前立腺、精囊、精巣上体あるいは精巣に高頻度に認められた。52週目ではこれらの変化に加え、同群には前立腺炎、前立腺上皮の限局性過形成が対照群に比べ多く発生した。

脾臓:雌の200 ppm及び80 ppm群では対照群に比べ髓外造血のごく僅かな増加(途中死亡)がみられたが、血液学的検査で異常はなく毒性学的意義は不明である。

上記以外にも発生頻度が対照群に比して有意に増減した病変が認められたが、いずれも検体投与に起因するものとは考えられない。

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(衛星群)

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
衛星群 52週計画屠殺動物									
胃	上皮過形成(境界縁)	0/19	0/6	0/2	1/20	4/20	0/3	0/3	0/20
	腺胃の異所性扁平上皮	1/19	↑5/6	↑2/2	3/20	1/20	↑3/3	1/3	3/20
尾	毛嚢膿瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0
下垂体	前葉の巣状過形成	2/19	0/0	0/0	0/20	3/20	3/6	0/8	2/20
肝臓	肝細胞のくもり硝子様変化	2/19	3/20	3/18	0/20	2/20	1/20	0/19	0/20
	小葉周辺性空胞形成	0/19	0/20	1/18	1/20	1/20	1/20	0/19	0/20
	胆管過形成	1/19	0/20	1/18	2/20	1/20	0/20	0/19	1/20
	皮膜下類洞の拡張/鬱血	1/19	0/20	0/18	0/20	0/20	2/20	0/19	1/20
	風船様細胞	3/19	1/20	1/18	1/20	0/20	0/20	0/19	0/20
肝臓 (ORO染色)	小葉周辺性脂肪沈着	11/19	↓5/20	11/18	8/20	12/20	↓5/20	↓4/19	7/20
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	0/19	0/0	0/0	1/20	0/20	0/0	0/0	0/20
坐骨神経	神経線維変性	0/19	0/0	0/0	1/20	0/20	0/0	0/0	0/20
子宮	子宮内膜ポリーフ	-	-	-	-	0/20	2/3	0/1	1/20
心臓	巣状心筋瘢痕	4/19	0/0	0/0	3/20	0/20	0/0	0/0	1/20
腎臓	好塩基性皮質尿細管	2/19	7/20	4/18	0/20	0/20	4/20	0/19	0/20
	糸球体腎炎	0/19	0/20	0/18	2/20	0/20	0/20	0/19	0/20
	腎盂の石灰化巣	0/19	0/20	0/18	0/20	10/20	10/20	9/19	5/20
	進行性糸球体腎症	9/19	↓2/20	↓2/18	↓2/20	5/20	1/20	4/19	5/20
	皮質尿細管上皮の色素沈着	0/19	0/20	0/18	4/20	6/20	↓0/20	↓0/19	7/20
	皮質尿細管の拡張(上皮肥大を伴う)	0/19	0/20	0/18	0/20	0/20	0/20	1/19	↑14/20
脾臓	外分泌腺の萎縮巣	1/19	0/0	0/0	2/20	1/20	0/0	0/0	0/20
精巣	精細管萎縮	4/19	1/1	2/3	1/20	-	-	-	-
精巣 上体	精子肉芽腫	1/19	0/1	1/3	1/20	-	-	-	-
前立腺	上皮巣状過形成	0/19	1/20	1/18	↑11/20	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/19	0/20	0/18	↑11/20	-	-	-	-
	前立腺炎	0/19	1/20	2/18	↑7/20	-	-	-	-
	肉芽腫性反応	0/19	0/20	0/18	1/20	-	-	-	-
乳腺	分泌組織	0/19	0/0	0/0	0/20	6/20	7/12	6/7	6/20
脳	腹側圧縮	0/19	0/0	0/0	0/20	0/20	0/0	0/0	1/20
肺	巣状肺炎	1/19	0/20	0/18	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20
脾臓	髓外造血	1/19	0/1	0/0	1/20	0/20	0/0	0/0	0/20
	ヘモジデリン沈着	13/19	1/1	0/0	16/20	19/20	0/0	0/0	18/20

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法で有意差なし

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(衛星群 つづき)

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
衛星群 52週計画屠殺動物									
皮膚	ケラチン嚢胞	0/19	0/0	1/2	2/20	0/20	0/1	0/0	0/20
副腎	球状帯細胞の空胞状肥大	1/19	0/0	0/0	1/20	1/20	0/4	0/3	1/20
	嚢胞状変性(出血を伴う)	0/19	0/0	0/0	1/20	4/20	0/4	1/3	3/20
	類洞の嚢胞状拡張	0/19	0/0	0/0	0/20	1/20	0/4	0/3	0/20
卵巣	黄体消失	-	-	-	-	10/20	2/2	2/2	13/20
衛星群 死亡・切迫屠殺動物									
胃	上皮過形成(境界縁)	0/1	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
	腺胃の異所性扁平上皮	1/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
腎臓	好塩基性皮質尿細管	0/1	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
膵臓	外分泌腺の萎縮巣	1/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
精巣	精細管萎縮	0/1	0/0	1/2	0/0	-	-	-	-
肺	鬱血	0/1	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
脾臓	ヘモジリン沈着	1/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法で有意差なし

〈表2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(104週)

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
104週計画屠殺動物									
胃	上皮過形成(境界縁)	6/25	1/6	0/6	5/25	6/26	2/6	2/3	3/24
	腺胃の異所性扁平上皮	2/25	1/6	2/6	7/25	2/26	2/6	0/3	6/24
尾	毛嚢膿瘍	4/14	6/14	8/13	6/19	3/6	2/10	0/8	1/5
下垂体	前葉の巣状過形成	3/25	0/7	1/7	6/25	2/26	1/20	0/17	2/24
肝臓	肝細胞のくもり硝子様変化	13/25	7/21	5/19	14/25	7/26	3/24	5/26	3/24
	小葉周辺性空胞形成	0/25	3/21	1/19	0/25	3/26	1/24	2/26	2/24
	好塩基性肝細胞巣	0/25	0/21	0/19	0/25	5/26	↑11/24	8/26	9/24
	胆管過形成	6/25	7/21	8/19	9/25	3/26	6/24	5/26	7/24
	皮膜下類洞の拡張/鬱血	9/25	4/21	4/19	7/25	15/26	9/24	10/26	8/24
風船様細胞	7/25	8/21	9/19	10/25	1/26	1/24	1/26	0/24	
肝臓 (ORO染色)	小葉周辺性脂肪沈着	13/25	11/21	10/19	9/25	8/26	8/24	10/26	8/24
頸部 リンパ節	形質細胞増多症	5/25	1/1	0/1	6/25	9/26	1/1	0/0	↓2/24
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	5/25	1/3	2/4	7/25	6/26	0/1	0/1	3/24
坐骨 神経	神経線維変性	8/25	0/0	0/0	↑15/25	3/26	0/0	0/0	5/24
子宮	子宮内膜ホリブ	-	-	-	-	5/26	1/7	3/10	9/24
心臓	巣状心筋癱痕	12/25	2/2	1/3	13/25	2/26	0/1	1/1	5/24
腎臓	好塩基性皮質尿細管	3/25	5/21	4/19	3/25	0/26	2/24	0/26	0/24
	腎盂の石灰化巣	1/25	1/21	0/19	2/25	16/26	18/24	12/26	12/24
	進行性糸球体腎症	15/25	15/21	14/19	16/25	13/26	8/24	17/26	13/24
	皮質尿細管上皮の色素沈着	0/25	2/21	1/19	0/25	0/26	1/24	0/26	3/24
	皮質尿細管の拡張(上皮肥大を伴う)	13/25	14/21	14/19	17/25	10/26	8/24	↑17/26	↑19/24
脾臓	外分泌腺の萎縮巣	6/25	0/7	0/4	9/25	4/26	0/1	0/0	2/24
	血管炎	0/25	0/7	0/4	1/25	0/26	0/1	0/0	0/24
精巣	精細管萎縮	7/25	6/21	4/19	10/25	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/25	1/21	0/19	0/25	-	-	-	-
精巣 上体	精子肉芽腫	0/25	2/21	0/19	↑5/25	-	-	-	-
	精子による管拡張	0/25	0/21	0/19	1/25	-	-	-	-
	精子瘤	0/25	0/21	0/19	1/25	-	-	-	-
精囊	収縮	1/25	2/4	0/5	↑7/25	-	-	-	-
脊髄	神経線維変性	7/25	0/0	0/0	12/25	6/26	0/0	0/0	4/24
前立腺	上皮巣状過形成	0/25	0/21	0/19	2/25	-	-	-	-
	前立腺炎	2/25	4/21	5/19	4/25	-	-	-	-
乳腺	分泌組織	4/25	1/1	0/0	5/25	16/26	19/23	17/23	17/24

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

〈表2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(104週 つづき)

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
104週計画屠殺動物									
脳	腹側圧縮	3/25	4/5	2/3	3/25	7/26	8/10	7/10	9/24
肺	巣状肺炎	1/25	2/21	4/19	1/25	0/26	0/24	0/26	2/24
	動脈の巣状石灰化	3/25	2/21	1/19	5/25	2/26	5/24	6/26	4/24
脾臓	髄外造血	9/25	0/8	1/6	5/25	7/26	12/24	↑16/26	11/24
	ヘモジデリン沈着	17/25	5/8	1/6	18/25	23/26	21/24	18/26	21/24
皮膚	ケラチン嚢胞	2/25	4/9	3/7	5/25	1/26	1/2	0/3	0/24
副腎	球状帯細胞の空胞状肥大	20/25	8/15	↓8/17	↓13/25	9/26	11/23	3/23	11/24
	髄質巣状過形成	1/25	↑6/15	↑7/17	↑9/25	2/26	4/23	3/23	2/24
	嚢胞状変性 (出血を伴う)	4/25	2/15	2/17	3/25	12/26	13/23	13/23	8/24
	類洞の嚢胞状拡張	0/25	0/15	0/17	0/25	10/26	7/23	5/23	7/24
輸精管	精子肉芽腫	0/1	0/0	0/0	13/16	-	-	-	-
	精子による拡張	1/1	0/0	0/0	2/16	-	-	-	-
	精子による嚢胞状拡張	0/1	0/0	0/0	1/16	-	-	-	-
卵巢	黄体消失	-	-	-	-	5/26	5/9	1/5	8/24

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑: P<0.01

〈表2-3〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
死亡・切迫屠殺動物									
胃	上皮過形成(境界線)	10/27	10/31	12/33	7/27	10/26	9/28	5/26	12/28
	腺胃の異所性扁平上皮	2/27	4/31	2/33	2/27	2/26	3/28	1/26	2/28
尾	毛嚢膿瘍	2/6	1/3	5/8	3/5	3/6	1/4	1/4	1/2
下垂体	前葉の巣状過形成	3/27	1/31	2/33	2/27	0/25	1/27	3/26	1/28
肝臓	肝細胞のくもり硝子様変化	0/27	1/31	1/33	0/27	2/26	0/28	0/26	0/28
	小葉周辺性空胞形成	3/27	8/31	10/33	6/27	4/26	7/28	6/26	4/28
	好塩基性肝細胞巣	1/27	0/31	1/33	0/27	2/26	3/28	2/26	1/28
	胆管過形成	6/27	7/31	7/33	10/27	4/26	3/28	1/26	3/28
	皮膜下類洞の拡張/鬱血	4/27	5/31	5/33	2/27	6/26	3/28	4/26	8/28
風船様細胞	3/27	1/31	7/33	5/27	0/26	3/28	0/26	0/28	
肝臓 (ORO染色)	小葉周辺性脂肪沈着	9/27	16/31	18/33	13/27	12/26	18/28	11/26	10/28
頸部リンパ節	形質細胞増多症	3/27	3/30	↑11/33	4/27	8/24	8/28	↓2/26	5/28
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	4/27	6/31	4/33	4/27	3/25	3/28	3/26	3/28
骨髄/胸骨	腎性骨異栄養症	1/27	0/31	1/33	3/27	0/26	1/28	0/26	1/28
坐骨神経	神経線維変性	4/27	3/31	6/33	3/27	2/26	1/28	0/26	3/28
子宮	子宮内膜ホリープ	-	-	-	-	2/26	0/28	1/26	3/28
心臓	巣状心筋瘢痕	12/27	12/31	18/33	13/27	5/26	8/28	4/26	4/28
腎臓	好塩基性皮質尿細管	5/27	4/31	3/33	4/27	3/26	2/28	4/26	4/28
	糸球体腎炎	0/27	0/31	1/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	進展した糸球体腎炎、尿細管萎縮を伴う	0/27	0/31	0/33	3/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	糸球体石灰化	0/27	0/31	1/33	↑5/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	腎盂の石灰化巣	0/27	1/31	4/33	0/27	16/26	16/28	17/26	19/28
	進行性糸球体腎症	11/27	16/31	↑22/33	8/27	10/26	11/28	8/26	5/28
	皮質尿細管基底膜の石灰化	0/27	0/31	2/33	↑5/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	皮質尿細管上皮の色素沈着	1/27	5/31	5/33	5/27	2/26	2/28	5/26	8/28
皮質尿細管の拡張(上皮肥大を伴う)	2/27	1/31	4/33	3/27	1/26	2/28	2/26	↑16/28	
脾臓	外分泌腺の萎縮巣	6/27	6/31	7/33	4/27	0/26	4/27	3/25	3/28
	血管炎	0/27	0/31	1/33	2/27	0/26	2/27	0/25	0/28

〈表2-3〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物(つづき)

性別		雄				雌			
		臓器・所見\投与量(ppm)							
		0	30	80	200	0	30	80	200
死亡・切迫屠殺動物									
精巣	精細管萎縮	7/27	7/31	16/33	4/26	-	-	-	-
	精子瘤	0/27	1/31	1/33	0/26	-	-	-	-
精巣 上体	精子肉芽腫	3/27	2/31	1/33	1/26	-	-	-	-
	精子による管拡張	0/27	0/31	0/33	1/26	-	-	-	-
	精子瘤	0/27	0/31	0/33	1/26	-	-	-	-
	肉芽腫性反応	0/27	0/31	1/33	0/26	-	-	-	-
精囊	収縮	3/27	2/31	5/33	3/27	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/27	0/31	0/33	2/27	-	-	-	-
脊髓	神経線維変性	1/27	2/31	0/33	1/27	1/26	0/28	1/26	4/28
前立腺	上皮巣状過形成	1/27	1/31	1/33	2/27	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/27	0/31	0/33	3/27	-	-	-	-
	前立腺炎	8/27	4/31	6/33	7/27	-	-	-	-
	肉芽腫性反応	0/27	0/31	0/33	1/27	-	-	-	-
乳腺	分泌組織	4/27	0/31	4/33	3/27	15/26	16/28	19/26	22/28
脳	腹側圧縮	9/27	11/31	13/33	9/27	19/26	16/28	15/26	15/28
肺	鬱血	5/27	5/31	9/33	8/27	4/26	0/28	2/26	5/28
	巣状肺炎	1/27	1/31	2/33	3/27	0/26	2/28	0/26	0/28
	動脈の巣状石灰化	4/27	3/31	9/33	3/27	4/26	3/28	4/26	3/28
脾臓	髓外造血	5/27	12/31	5/33	6/27	5/26	4/28	9/26	9/28
	ヘモジリン沈着	21/27	20/31	28/33	18/27	20/26	25/28	22/26	22/28
皮膚	ケラチン嚢胞	3/27	4/31	7/33	2/27	0/26	1/28	0/26	1/28
副腎	球状帯細胞の 空胞状肥大	5/27	6/31	7/33	2/27	6/25	5/28	3/26	3/28
	髓質巣状過形成	10/27	7/31	5/33	6/27	4/25	8/28	7/26	4/28
	嚢胞状変性 (出血を伴う)	3/27	1/31	2/33	2/27	11/25	14/28	13/26	16/28
	類洞の嚢胞状拡張	2/27	3/31	0/33	0/27	6/25	8/28	4/26	6/28
輸精管	精子肉芽腫	0/0	0/0	0/0	4/5	-	-	-	-
	精子による拡張	0/0	0/0	0/0	2/5	-	-	-	-
卵巣	黄体消失	-	-	-	-	16/26	16/28	14/26	14/28

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

<表2-4> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
全動物									
胃	上皮過形成(境界縁)	16/72	11/43	13/43	13/72	20/72	11/37	7/33	15/72
	腺胃の異所性扁平上皮	6/72	10/43	6/43	12/72	5/72	8/37	2/33	11/72
尾	毛嚢膿瘍	6/20	7/17	↑13/21	9/24	7/13	4/15	1/12	2/7
下垂体	前葉の巣状過形成	8/72	1/38	3/52	8/72	5/71	5/53	3/52	5/72
肝臓	肝細胞のくもり硝子様変化	15/72	11/72	9/72	14/72	11/72	↓4/72	5/72	↓3/72
	小葉周辺性空胞形成	3/72	↑11/72	↑12/72	7/72	8/72	9/72	8/72	6/72
	好塩基性肝細胞巣	1/72	0/72	1/72	0/72	7/72	14/72	10/72	10/72
	胆管過形成	13/72	14/72	16/72	21/72	8/72	9/72	6/72	11/72
	皮膜下類洞の拡張/鬱血	14/72	9/72	9/72	9/72	21/72	14/72	14/72	17/72
風船様細胞	13/72	10/72	17/72	16/72	1/72	4/72	1/72	0/72	
肝臓 (ORO染色)	小葉周辺性脂肪沈着	33/72	32/72	39/72	30/72	32/72	31/72	25/72	25/72
頸部リンパ節	形質細胞増多症	8/72	4/34	11/37	10/72	17/70	9/30	↑2/28	↓7/72
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	9/72	7/34	6/39	12/72	9/71	3/29	3/28	6/72
骨髄/胸骨	腎性骨異栄養症	1/72	0/31	1/35	3/72	0/72	1/28	0/27	1/72
坐骨神経	神経線維変性	12/72	3/31	6/35	19/72	5/72	1/28	0/27	8/72
子宮	子宮内膜ホリープ	-	-	-	-	7/72	3/38	4/38	13/72
心臓	巣状心筋瘢痕	28/72	14/33	19/38	29/72	7/72	8/29	5/28	10/72
腎臓	好塩基性皮質尿細管	10/72	16/72	12/72	7/72	3/72	8/72	4/72	4/72
	糸球体腎炎	0/72	0/72	1/72	2/72	0/72	0/72	0/72	0/72
	進展した糸球体腎炎、尿細管萎縮を伴う	0/72	0/72	0/72	3/72	0/72	0/72	0/72	0/72
	糸球体石灰化	0/72	0/72	1/72	↑5/72	0/72	0/72	0/72	0/72
	腎盂の石灰化巣	1/72	2/72	4/72	2/72	42/72	44/72	38/72	36/72
	進行性糸球体腎症	35/72	33/72	38/72	26/72	28/72	20/72	29/72	23/72
	皮質尿細管基底膜の石灰化	0/72	0/72	2/72	↑5/72	0/72	0/72	0/72	0/72
	皮質尿細管上皮の色素沈着	1/72	↑7/72	6/72	↑9/72	8/72	3/72	5/72	↑18/72
皮質尿細管の拡張(上皮肥大を伴う)	15/72	15/72	18/72	20/72	11/72	10/72	20/72	↑49/72	
膵臓	外分泌腺の萎縮巣	14/72	6/38	7/39	15/72	5/72	4/28	3/26	5/72
	血管炎	0/72	0/38	1/39	3/72	0/72	2/28	0/26	0/72

〈表2-4〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物(つづき)

性別 臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
全動物									
精巣	精細管萎縮	18/72	14/53	23/57	15/71	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/72	1/53	0/57	0/71	-	-	-	-
	精子瘤	0/72	1/53	1/57	0/71	-	-	-	-
精巣 上体	精子肉芽腫	4/72	4/53	2/57	7/71	-	-	-	-
	精子による管拡張	0/72	0/53	0/57	2/71	-	-	-	-
	精子瘤	0/72	0/53	0/57	2/71	-	-	-	-
	肉芽腫性反応	0/72	0/53	1/57	0/71	-	-	-	-
精囊	収縮	4/72	4/35	5/41	10/72	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/72	0/35	0/41	2/72	-	-	-	-
脊髓	神経線維変性	8/72	2/31	0/35	13/72	7/72	0/28	1/27	8/72
前立腺	上皮巣状過形成	1/72	2/72	2/72	↑15/72	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0/72	0/72	0/72	↑14/72	-	-	-	-
	前立腺炎	10/72	9/72	13/72	18/72	-	-	-	-
	肉芽腫性反応	0/72	0/72	0/72	2/72	-	-	-	-
乳腺	分泌組織	8/72	1/32	4/35	8/72	37/72	42/63	↑42/57	45/72
脳	腹側圧縮	12/72	15/36	15/38	12/72	26/72	24/38	22/37	25/72
肺	鬱血	5/72	5/72	10/72	8/72	4/72	0/72	2/72	5/72
	巣状肺炎	3/72	3/72	6/72	4/72	0/72	2/72	0/72	2/72
	動脈の巣状石灰化	7/72	5/72	10/72	8/72	6/72	8/72	10/72	7/72
脾臓	髄外造血	15/72	12/40	6/41	12/72	12/72	16/72	↑25/53	20/72
	ヘモジデリン沈着	52/72	26/40	29/41	52/72	62/72	↓46/72	40/53	61/72
皮膚	ケラチン嚢胞	5/72	↑8/40	↑11/44	9/72	1/72	2/31	0/30	1/72
副腎	球状帯細胞の空胞状肥大	26/72	14/46	15/52	↓16/72	16/71	16/55	6/53	15/72
	髄質巣状過形成	11/72	13/46	12/52	15/72	6/71	12/55	10/53	6/72
	嚢胞状変性 (出血を伴う)	7/72	3/46	4/52	6/72	27/71	27/55	27/53	27/72
	類洞の嚢胞状拡張	2/72	3/46	0/52	0/72	17/71	15/55	9/53	13/72
輸精管	精子肉芽腫	0/1	0/0	0/0	17/21	-	-	-	-
	精子による拡張	1/1	0/0	0/0	4/21	-	-	-	-
	精子による嚢胞状拡張	0/1	0/0	0/0	1/21	-	-	-	-

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3-1(衛星群)、表3-2(104週計画屠殺動物)、表3-3(死亡・切迫屠殺動物)および表3-4(全動物)に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

いずれの種類腫瘍についても対照群に比較して発生率の上昇はなく、本試験の範囲では本検体には催腫瘍性を示す証拠は認められなかった。

〈表3-1〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変(衛星群)

性別		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
衛星群 52週計画屠殺動物									
下垂体	前葉腺腫(B)	0/19	0/0	0/0	0/20	1/20	2/6	1/8	2/20
骨	骨肉腫(M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
乳腺	線維腺腫(B)	0/19	0/0	0/0	0/20	0/20	1/12	1/7	0/20
	腺癌(M)	0/19	0/0	0/0	0/20	0/20	1/12	0/7	0/20
肺	腺腫(B)	0/19	0/20	0/18	1/20	0/20	0/20	0/19	0/20
衛星群 死亡・切迫屠殺動物									
リンパ節/ 多中心性腫瘍	悪性リンパ腫(M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法で有意差なし

〈表3-2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物(104週 つづき)

性別		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
臓器・所見\投与量(ppm)		104週計画屠殺動物							
足	皮膚線維腫(B)	0/13	0/10	0/2	0/8	0/3	0/3	0/1	1/3
胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0/25	1/6	0/6	0/25	0/26	0/6	0/3	0/24
尾	扁平上皮乳頭腫(B)	0/14	1/14	0/13	0/19	0/6	1/10	0/8	0/5
回腸	平滑筋肉腫(M)	0/25	0/0	0/0	0/25	1/26	0/0	0/0	0/24
下垂体	前葉腺癌(M)	0/25	0/7	0/7	0/25	1/26	0/20	1/17	1/24
	前葉腺腫(B)	16/25	7/7	6/7	15/25	19/26	18/20	15/17	18/24
	中間葉腺腫(B)	0/25	0/7	0/7	1/25	1/26	0/20	0/17	0/24
肝臓	肝細胞癌(M)	0/25	1/21	0/19	0/25	0/26	1/24	0/26	0/24
	肝細胞腫(B)	1/25	1/21	0/19	1/25	1/26	1/24	1/26	1/24
甲状腺	神経節神経腫(B)	0/25	0/3	0/4	1/25	0/26	0/1	0/1	0/24
	旁濾胞細胞腺癌(M)	3/25	2/3	↑4/4	3/25	2/26	1/1	1/1	4/24
	濾胞腺癌(M)	1/25	0/3	0/4	1/25	0/26	0/1	0/1	0/24
	濾胞腺腫(B)	0/25	0/3	0/4	1/25	0/26	0/1	0/1	0/24
骨	軟骨肉腫(M)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	0/26	0/7	0/10	1/24
子宮頸部	間質性肉腫(M)	-	-	-	-	0/26	0/10	0/10	0/24
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/26	0/10	0/10	0/24
上皮小体	腺腫(B)	1/24	0/2	0/0	0/23	0/24	0/0	0/1	0/23
腎臓	脂肪腫(B)	0/25	0/21	0/19	0/25	0/26	1/24	0/26	0/24
	脂肪肉腫(M)	0/25	1/21	0/19	1/25	0/26	0/24	0/26	0/24
	尿管腺腫(B)	1/25	0/21	0/19	0/25	0/26	0/24	0/26	0/24
腎リンパ節	血管腫(B)	0/1	1/2	0/0	0/4	0/0	0/0	0/0	0/0
脾臓	混合腫瘍(B)	0/25	0/7	0/4	0/25	1/26	0/1	0/0	0/24
	混合腺腫(B)	0/25	1/7	0/4	0/25	1/26	0/1	0/0	0/24
	島細胞腺癌(M)	1/25	2/7	2/4	1/25	1/26	0/1	0/0	1/24
	島細胞腺腫(B)	5/25	3/7	2/4	7/25	0/26	1/1	0/0	1/24
	腺癌(M)	0/25	1/7	0/4	0/25	0/26	0/1	0/0	0/24
	腺腫(B)	1/25	0/7	0/4	1/25	0/26	0/1	0/0	0/24
精巣	間細胞腫瘍(B)	5/25	1/21	3/19	2/25	-	-	-	-
	中皮腫(M)	0/25	0/21	0/19	1/25	-	-	-	-
精巣上体	中皮腫(M)	0/25	0/21	0/19	1/25	-	-	-	-
乳腺	管状、乳頭状腺腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	0/26	0/23	0/23	1/24
	上皮異型性を伴う線維腺腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	2/26	0/23	3/23	4/24
	上皮異型性を伴う腺腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	0/26	0/23	0/23	1/24
	線維腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	0/26	1/23	0/23	0/24
	線維腺腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	9/26	8/23	7/23	↑15/24
	腺癌(M)	0/25	0/1	0/0	1/25	5/26	3/23	7/23	6/24
	腺腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	0/26	0/23	1/23	3/24
乳頭状腺腫(B)	0/25	0/1	0/0	0/25	1/26	0/23	0/23	0/24	
脳	髄膜腫(M)	1/25	0/5	0/3	0/25	0/26	0/10	0/10	0/24
	星状膠細胞腫(M)	0/25	1/5	0/3	1/25	0/26	0/10	0/10	1/24
肺	腺癌(M)	0/25	0/21	1/19	0/25	0/26	0/24	0/26	0/24

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

〈表3-2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物(104週 つづき)

性別		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
臓器・所見\投与量(ppm)									
104週計画屠殺動物									
皮下組織	脂肪腫(B)	3/5	1/6	2/4	5/5	2/2	0/1	0/1	0/1
	脂肪肉腫(M)	0/5	0/6	1/4	0/5	0/2	0/1	0/1	0/1
	線維腫(B)	0/5	3/6	1/4	1/5	1/2	0/1	1/1	0/1
	粘液腫(B)	0/5	0/6	1/4	0/5	0/2	0/1	0/1	0/1
	皮膚付属器由来の硬癌(M)	0/5	1/6	0/4	0/5	0/2	0/1	0/1	0/1
	未分化乳腺腺癌(M)	0/5	0/6	0/4	0/5	0/2	1/1	0/1	0/1
脾臓	血管肉腫(M)	0/25	1/8	1/6	1/25	0/26	0/24	0/26	0/24
皮膚	角化棘細胞腫(B)	0/25	↑4/9	0/7	2/25	0/26	0/2	0/3	0/24
	基底細胞腫(B)	2/25	0/9	0/7	0/25	1/26	0/2	0/3	0/24
	乳頭腫(B)	0/25	0/9	0/7	1/25	0/26	0/2	0/3	0/24
	皮膚線維腫(B)	1/25	0/9	0/7	2/25	0/26	0/2	0/3	0/24
	扁平上皮乳頭腫(B)	3/25	0/9	0/7	1/25	0/26	1/2	2/3	0/24
	毛嚢上皮腫(B)	0/25	0/9	1/7	0/25	0/26	0/2	0/3	0/24
副腎	悪性褐色細胞腫(M)	1/25	0/15	0/17	0/25	0/26	0/23	0/23	1/24
	褐色細胞腫(B)	5/25	5/15	2/17	1/25	0/26	0/23	1/23	0/24
	皮質腺癌(M)	0/25	0/15	1/17	0/25	0/26	0/23	0/23	0/24
	皮質腺腫(B)	0/25	0/15	0/17	0/25	0/26	0/23	0/23	1/24
リンパ節/ 多中心性腫瘍	悪性リンパ腫(M)	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	1/1
	組織球肉腫(M)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	1/1

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 †: P<0.05、↑: P<0.01

〈表3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
臓器・所見 \ 投与量(ppm)		死亡・切迫屠殺動物							
胃	扁平上皮癌(M)	0/27	0/31	0/33	0/27	0/26	1/28	0/26	0/28
	扁平上皮乳頭腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/27	1/26	1/28	0/26	0/28
下垂体	前葉腺癌(M)	0/27	0/31	1/33	0/27	4/25	1/27	1/26	3/28
	前葉腺腫(B)	17/27	21/31	20/33	12/27	18/25	21/27	18/26	21/28
肝臓	肝細胞癌(M)	1/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	肝細胞腫(B)	1/27	0/31	1/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
甲状腺	旁濾胞細胞腺癌(M)	2/27	2/31	2/33	0/27	2/25	1/28	1/26	1/28
	旁濾胞細胞腺腫(B)	0/27	0/31	2/33	1/27	1/25	1/28	0/26	0/28
	濾胞腺癌(M)	0/27	0/31	0/33	0/27	1/25	1/28	0/26	0/28
骨格筋	線維肉腫(M)	1/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/25	0/28
	粘液腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/25	1/28
	未分化肉腫(M)	0/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/25	1/28
子宮頸部	間質性肉腫(M)	-	-	-	-	0/26	0/28	1/26	0/28
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/26	0/28	0/26	1/28
脂肪組織	傍神経節腫(B)	1/5	0/4	0/4	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
上皮小体	腺腫(B)	0/26	0/31	0/31	0/27	0/23	1/27	0/22	0/26
腎臓	脂肪肉腫(M)	1/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
脾臓	島細胞腺癌(M)	0/27	3/31	1/33	0/27	0/26	0/27	0/25	0/28
	島細胞腺腫(B)	0/27	1/31	1/33	2/27	0/26	1/27	1/25	1/28
	腺腫(B)	0/27	1/31	0/33	0/27	0/26	0/27	0/25	0/28
精巣	間細胞腫瘍(B)	2/27	2/31	0/33	2/26	-	-	-	-
前立腺	腺癌(M)	1/27	0/31	0/33	0/27	-	-	-	-
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/25	0/26	0/28	0/26	1/28
頭部	Zymbal 腺癌(M)	0/1	0/0	1/3	0/1	0/0	0/1	0/2	0/1
	外耳道の扁平上皮癌(M)	0/1	0/0	1/3	0/1	0/0	0/1	0/2	0/1
	耳介皮膚線維腫(B)	0/1	0/0	0/3	1/1	0/0	0/1	0/2	0/1
	線維肉腫(M)	0/1	0/0	0/3	0/1	0/0	0/1	1/2	0/1
	扁平上皮癌(M)	0/1	0/0	1/3	0/1	0/0	1/1	0/2	0/1
乳腺	上皮異型性を伴う線維腺腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/27	2/26	0/28	0/26	0/28
	上皮異型性を伴う腺腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/27	1/26	0/28	0/26	0/28
	線維腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	1/28
	線維腺腫(B)	1/27	0/31	3/33	0/27	7/26	8/28	8/26	6/28
	腺癌(M)	0/27	0/31	0/33	0/27	7/26	4/28	4/26	9/28
脳	腺腫(B)	0/27	0/31	0/33	0/27	1/26	1/28	2/26	0/28
	混合神経膠腫(M)	0/27	1/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
肺	星状膠細胞腫(M)	0/27	0/31	1/33	0/27	0/26	1/28	1/26	0/28
	腺癌(M)	0/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	1/26	0/28

〈表3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物(つづき)

性別		雄				雌			
		臓器・所見\投与量(ppm)							
		0	30	80	200	0	30	80	200
死亡・切迫屠殺動物									
皮下組織	血管周皮腫(B)	0/7	0/10	0/5	0/1	0/1	0/1	1/5	0/7
	脂肪腫(B)	1/7	3/10	1/5	0/1	0/1	0/1	1/5	4/7
	脂肪肉腫(M)	0/7	0/10	0/5	0/1	0/1	0/1	0/5	1/7
	線維腫(B)	2/7	1/10	2/5	0/1	0/1	0/1	1/5	2/7
	線維肉腫(M)	2/7	3/10	0/5	0/1	0/1	0/1	1/5	0/7
	粘液腫(B)	0/7	1/10	1/5	1/1	0/1	0/1	0/5	0/7
脾臓	血管腫(B)	0/27	1/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	血管肉腫(M)	0/27	0/31	0/33	1/27	0/26	0/28	1/26	0/28
皮膚	角化棘細胞腫(B)	1/27	2/31	2/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	線維肉腫(M)	0/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	1/28
	皮膚線維腫(B)	1/27	0/31	1/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
	扁平上皮乳頭腫(B)	0/27	0/31	0/33	1/27	0/26	0/28	0/26	0/28
副腎	悪性褐色細胞腫(M)	1/27	0/31	1/33	1/27	0/25	0/28	0/26	1/28
	悪性神経節神経腫(M)	0/27	0/31	1/33	0/27	0/25	0/28	0/26	0/28
	褐色細胞腫(B)	3/27	3/31	2/33	4/27	0/25	1/28	0/26	2/28
	神経節神経腫(B)	0/27	0/31	1/33	0/27	0/25	0/28	0/26	0/28
	皮質腺腫(B)	0/27	0/31	1/33	0/27	0/25	0/28	0/26	0/28
膀胱	移行上皮癌(M)	1/27	0/31	0/33	0/27	0/26	0/28	0/26	0/28
卵巣	性索間質性腫瘍(M)	-	-	-	-	1/26	0/28	0/26	0/28
リンパ節	悪性リンパ腫(M)	1/2	1/3	1/1	0/0	2/3	0/1	0/1	0/0
多中心性腫瘍	組織球肉腫(M)	0/2	2/3	0/1	0/0	0/3	1/1	1/1	0/0
	リンパ性白血病(M)	1/2	0/3	0/1	0/0	1/3	0/1	0/1	0/0

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法で有意差なし

<表 3-3> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
臓器・所見\投与量(ppm)									
足	皮膚線維腫(B)	0/20	0/16	0/8	0/15	0/4	0/4	0/2	1/5
胃	扁平上皮癌(M)	0/72	0/43	0/43	0/72	0/72	1/37	0/33	0/72
	扁平上皮乳頭腫(B)	0/72	1/43	0/43	0/72	1/72	1/37	0/33	0/72
尾	扁平上皮乳頭腫(B)	0/20	1/17	0/21	0/24	0/13	1/15	0/12	0/7
回腸	平滑筋肉腫(M)	0/72	0/31	0/35	0/72	1/72	0/27	0/27	0/72
下垂体	前葉腺癌(M)	0/72	0/38	1/42	0/72	5/71	1/53	2/52	4/72
	前葉腺腫(B)	33/72	28/38	26/42	27/72	38/71	↑41/53	34/52	41/72
	中間葉腺腫(B)	0/72	0/38	0/42	1/72	1/71	0/53	0/52	0/72
肝臓	肝細胞癌(M)	1/72	1/72	0/72	0/72	0/72	1/72	0/72	0/72
	肝細胞腫(B)	2/72	1/72	1/72	1/72	1/72	1/72	1/72	1/72
甲状腺	神経節神経腫(B)	0/72	0/34	0/39	1/72	0/71	0/29	0/28	0/72
	旁濾胞細胞腺癌(M)	5/72	4/34	6/39	3/72	4/71	2/29	2/28	5/72
	旁濾胞細胞腺腫(B)	0/72	0/34	2/39	1/72	1/71	1/29	0/28	0/72
	濾胞腺癌(M)	1/72	0/34	0/39	1/72	1/71	1/29	0/28	0/72
	濾胞腺腫(B)	0/72	0/34	0/39	1/72	0/71	0/29	0/28	0/72
骨	骨肉腫(M)	1/2	0/1	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
	軟骨肉腫(M)	0/1	1/1	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
骨格筋	線維肉腫(M)	1/72	0/38	0/35	0/72	0/72	0/28	0/26	0/72
	粘液腫(B)	0/72	0/38	0/35	0/72	0/72	0/28	0/26	1/72
	未分化肉腫(M)	0/72	0/38	0/35	0/72	0/72	0/28	0/26	1/72
子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	0/72	0/38	0/38	1/72
子宮頸部	間質性肉腫(M)	-	-	-	-	0/72	0/38	1/37	0/72
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/72	0/38	0/37	1/72
脂肪組織	傍神経節腫(B)	1/6	0/5	0/6	0/2	0/3	0/1	0/0	0/1
上皮小体	腺腫(B)	1/69	0/33	0/33	0/69	0/66	1/27	0/24	0/69
腎臓	脂肪腫(B)	0/72	0/72	0/72	0/72	0/72	1/72	0/72	0/72
	脂肪肉腫(M)	1/72	1/72	0/72	1/72	0/72	0/72	0/72	0/72
	尿管管腺腫(B)	1/72	0/72	0/72	0/72	0/72	0/72	0/72	0/72
腎リンパ節	血管腫(B)	0/4	1/4	0/2	0/7	0/0	0/0	0/1	0/1
膵臓	混合腫瘍(B)	0/72	0/38	0/39	0/72	1/72	0/28	0/26	0/72
	混合腺腫(B)	0/72	1/38	0/39	0/72	1/72	0/28	0/26	0/72
	島細胞腺癌(M)	1/72	↑5/38	3/39	1/72	1/72	0/28	0/26	1/72
	島細胞腺腫(B)	5/72	4/38	3/39	9/72	0/72	2/28	1/26	2/72
	腺癌(M)	0/72	1/38	0/39	0/72	0/72	0/28	0/26	0/72
	腺腫(B)	1/72	1/38	0/39	1/72	0/72	0/28	0/26	0/72
精巣	間細胞腫瘍(B)	7/72	3/53	3/57	4/71	-	-	-	-
	中皮腫(M)	0/72	0/53	0/57	1/71	-	-	-	-
精巣上体	中皮腫(M)	0/72	0/53	0/57	1/71	-	-	-	-
前立腺	腺癌(M)	1/72	0/72	0/72	0/72	-	-	-	-
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	0/72	0/33	0/35	0/70	0/72	0/28	0/27	1/72
頭部	Zymbal 腺癌(M)	0/3	0/0	1/4	0/1	0/0	0/4	0/2	0/1
	外耳道の扁平上皮癌(M)	0/3	0/0	1/4	0/1	0/0	0/4	0/2	0/1
	耳介皮膚線維腫(B)	0/3	0/0	0/4	1/1	0/0	0/4	0/2	0/1
	線維肉腫(M)	0/3	0/0	0/4	0/1	0/0	0/4	1/2	0/1
	扁平上皮癌(M)	0/3	0/0	1/4	0/1	0/0	1/4	0/2	0/1

〈表3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物(つづき)

性別		雄				雌			
		0	30	80	200	0	30	80	200
臓器・所見\投与量(ppm)		全動物							
乳腺	管状、乳頭状腺腫(B)	0/72	0/32	0/35	0/72	0/72	0/63	0/57	1/72
	上皮異型性を伴う線維腺腫(B)	0/72	0/32	0/35	0/72	4/72	0/63	3/57	4/72
	上皮異型性を伴う腺腫(B)	0/72	0/32	0/35	0/72	1/72	0/63	0/57	1/72
	線維腫(B)	0/72	0/32	0/35	0/72	0/72	1/63	0/57	1/72
	線維腺腫(B)	1/72	0/32	3/35	0/72	16/72	17/63	16/57	21/72
	腺癌(M)	0/72	0/32	0/35	1/72	12/72	8/63	11/57	15/72
	腺腫(B)	0/72	0/32	0/35	0/72	1/72	1/63	3/57	3/72
	乳頭状腺腫(B)	0/72	0/32	0/35	0/72	1/72	0/63	0/57	0/72
脳	混合神経膠腫(M)	0/72	1/36	0/38	0/72	0/72	0/38	0/37	0/72
	髄膜腫(M)	1/72	0/46	0/38	0/72	0/72	0/38	0/37	0/72
	星状膠細胞腫(M)	0/72	1/36	1/38	1/72	0/72	1/38	1/37	1/72
肺	腺癌(M)	0/72	0/72	1/72	0/72	0/72	0/72	1/72	0/72
	腺腫(B)	0/72	0/72	0/72	1/72	0/72	0/72	0/72	0/72
皮下組織	血管周皮腫(B)	0/12	0/16	0/10	0/6	0/3	0/2	1/6	0/8
	脂肪腫(B)	4/12	4/16	3/10	5/6	2/3	0/2	1/6	4/8
	脂肪肉腫(M)	0/12	0/16	1/10	0/6	0/3	0/2	0/6	1/8
	線維腫(B)	2/12	4/16	3/10	1/6	1/3	0/2	2/6	2/8
	線維肉腫(M)	2/12	3/16	0/10	0/6	0/3	0/2	1/6	0/8
	粘液腫(B)	0/12	1/16	2/10	1/6	0/3	0/2	0/6	0/8
	皮膚付属器由来の硬癌(M)	0/12	1/16	0/10	0/6	0/3	0/2	0/6	0/8
	未分化乳腺腺癌(M)	0/12	0/16	0/10	0/6	0/3	1/2	0/6	0/8
脾臓	血管腫(B)	0/72	1/39	0/41	0/72	0/72	0/52	0/53	0/72
	血管肉腫(M)	0/72	1/39	1/41	2/72	0/72	0/52	1/53	0/72
皮膚	角化棘細胞腫(B)	1/72	1/40	2/44	2/72	0/72	0/31	0/30	0/72
	基底細胞腫(B)	2/72	0/40	0/44	0/72	1/72	0/31	0/30	0/72
	線維肉腫(M)	0/72	0/40	0/44	0/72	0/72	0/31	0/30	1/72
	乳頭腫(B)	0/72	0/40	0/44	1/72	0/72	0/31	0/30	0/72
	皮膚線維腫(B)	2/72	0/40	1/44	2/72	0/72	0/31	0/30	0/72
	扁平上皮乳頭腫(B)	3/72	0/40	0/44	2/72	0/72	1/31	2/30	0/72
	毛嚢上皮腫(B)	0/72	0/40	1/44	0/72	0/72	0/31	0/30	0/72
副腎	悪性褐色細胞腫(M)	2/72	0/46	1/52	1/72	0/71	0/55	0/53	2/72
	悪性神経節神経腫(M)	0/72	0/46	1/52	0/72	0/71	0/55	0/53	0/72
	褐色細胞腫(B)	8/72	8/46	4/52	5/72	0/71	1/55	1/53	2/72
	神経節神経腫(B)	0/72	0/46	1/52	0/72	0/71	0/55	0/53	0/72
	皮質腺癌(M)	0/72	0/46	1/52	0/72	0/71	0/55	0/53	0/72
	皮質腺腫(B)	0/72	0/46	1/52	0/72	0/71	0/55	0/53	1/72
膀胱	移行上皮癌(M)	1/72	0/34	0/46	0/72	0/72	0/28	0/29	0/72
卵巣	性索間質性腫瘍(M)	-	-	-	-	1/72	0/39	0/34	0/72
リンパ節/多 中心性腫瘍	悪性リンパ腫(M)	1/2	1/4	2/2	0/0	2/3	0/3	1/2	1/1
	組織球肉腫(M)	0/2	3/4	0/2	0/0	0/3	3/3	1/2	1/1
	リンパ性白血病(M)	1/2	0/4	0/2	0/0	1/3	0/3	0/2	0/1

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 †: P<0.05、††: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

各群における腫瘍発生数、良性および悪性腫瘍数、担腫瘍動物数は下表のとおりであり、明らかな腫瘍の発生数の増加は各用量群に見られなかった。

〈表4〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	30	80	200	0	30	80	200
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
腫瘍数	(B)	62	56	49	59	69	64	60	81
	(M)	30	33	28	20	29	22	24	39
腫瘍総数		92	89	77	79	98	86	84	120
担腫瘍動物数 ⁵	(B)	45	41	35	38	44	45	39	49
	(M)	17	19	18	10	23	15	20	24
担腫瘍動物数 ⁵		48	48	42	40	50	46	43	49

⁵ Fisherの直接確率計算法で有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果からラットにそのほぼ一生と考えられる2年間にわたり、200 ppmを最高濃度として本剤を飼料混入投与しても、発癌性は認められなかった。また、慢性毒性的影響として、200 ppm群の雌では体重増加の抑制、摂餌量の低下がみられ、同群の雌雄に尿細管上皮の肥大を伴う尿細管の拡張の増加がみられた。また、同群雄では糸球体腎炎の僅かな増加、雄性生殖器への影響として精子瘤、精子肉芽腫、肉芽性反応が精巣、精巣上体、輸精管、前立腺及び精嚢にみられ、前立腺炎、前立腺上皮の限局性過形成も対照群と比較すると多く発生した。

80 ppm群では雄に糸球体腎炎の僅かな増加、雌には尿細管上皮細胞の肥大を伴う尿細管の拡張がみられた。

以上から最大無毒性量は30 ppm(雄で1.2 mg/kg/day、雌で1.7 mg/kg/day)であると判断される。

⑪1 年間反復投与経口投与毒性および発がん性試験

(3) 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. 毒 A11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度 :

検体は固体化すると蠟状になり粉末の飼料に混和しにくくなる。そのため検体のメタノール溶液を用い飼料と混合し、その後メタノールは蒸発させた。対照群では最高濃度の調製に用いたのと同量のメタノールを用いて調製した。検体のメタノール溶液中の成分組成は
で、純度の表示はこの組成から水とメタノールを除いたものである。

試験動物 : CD-1 系マウス、1 群雌雄各 52 匹、開始時 6 週齢(個別飼育)

試験期間 : 18 ヶ月(1990 年 3 月 22 日~1991 年 10 月 16 日)

投与方法 : 検体を 0、30、80、200、400 ppm の濃度で飼料に混入し、18 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毎週調製した。

投与量設定根拠;

[13 週間の反復経口投与試験]

投与量 ; 0、100、300 及び 750 ppm

試験結果 ; 750 ppm 群では体重増加の抑制、摂餌量の減少が見られ、赤血球数(MCV、MCH の減少を含む)と白血球数の減少、脾臓、卵巣重量の減少、肝臓重量の増加がみられたが、300 ppm 投与群では少数例に肝細胞の肥大がみられた以外に検体投与の影響はみられなかった。投与期間も考慮して上記用量を設定した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。週に 1 回、詳細な触診を追加実施した。

検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	30	80	200	400
80週の死亡率 (%)	雄	38	25	21	31	25
	雌	29	25	31	33	31

Fisher の直接確率計算法(両側)で有意差なし

死亡率に検体投与との関連はみられなかったが、検体投与に関連した腎臓の病変がみられ、これにより 400 ppm 群の雌 4 匹が死亡した。

体重変化； 投与開始時および投与期間は週 1 回すべての動物の体重を測定した。統計解析は体重増加量についてのみ実施した。

400 ppm 群の雌雄いずれも 80 週間の体重増加量は対照群より低かった。雄は 6 週目以降、雌は 30 週目以降に体重増加の抑制がみられた。その他の投与群では検体投与に起因した体重への影響はみられなかった。

投与量 (ppm)		0	30	80	200	400
平均体重 (80週、g)	雄	46	45 (98)	44 (96)	45 (98)	40 (87)
	雌	38	40 (105)	37 (97)	36 (95)	32 (84)
体重増加量 (0-80週、g)	雄	18.9	17.9 (95)	17.1 (90)	18.0 (95)	↓12.8 (68)
	雌	15.6	17.0 (109)	14.4 (92)	14.1 (90)	↓9.8 (63)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams または Kruskal-Wallis の検定 ↓: P<0.01

摂餌量および摂餌効率； 毎週、摂餌量を測定した。摂餌効率は最初の 13 週間、計算した。

試験期間を通じて、いずれの投与群も対照群とほぼ同等であり、摂餌効率に検体投与の影響は見られなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		30	80	200	400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5	13	32	66
	雌	6	15	40	82

血液学的検査； 投与 26、52 および 80 週に対照および 400 ppm 群の全動物の血液塗抹標本作製し、鏡検によって白血球百分率を測定した。試験途中に屠殺した動物についても標本作製、観察した。

投与による影響および統計学的有意差は認められなかった。

臓器重量； 80 週間の投与終了後に、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。体重による臓器重量への影響は、体重を共変量として共分散分析を行った。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、精巣、肺、卵巣、下垂体、脾臓、甲状腺

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			
	30	80	200	400	30	80	200	400
腎臓				↑134			↑116	↑155
下垂体								↓79
心臓								↓91
肺						↓85	↓94	↓86
肝臓				↑116				
脾臓								↓51

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Williams または Kruskal-Wallis の検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

400 ppm 群の雌雄及び 200 ppm 群の雌で腎臓の有意な重量増加が認められた。腎臓以外で統計学的有意差がみられた臓器については、病理組織学的検査で変化は見られず、重量差が少なかったことから検体投与の影響とは認められなかった。

肉眼病理検査；計画屠殺(80週)、死亡・切迫屠殺動物について剖検を行った。

次頁以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表1に示す。

腎臓:400 ppm 群の雌雄では肥大が認められた。なお、計画屠殺群の200 ppm 群雌雄にも肥大がみられたが病理組織学的検査では関連する変化はみられなかった。また、400 ppm 群の雌雄及び 200 ppm 群の雌では皮質に癒痕がみられ、400 ppm 群の雌では退色がみられた。

他にも雌雄の投与群で種々の所見に増減がみられたが、投与量および投与期間に相関せず、偶発的所見と考えられる。

〈表 1〉 肉眼病理検査

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
計画屠殺動物											
臓器	所見\検査動物数	31	39	41	36	39	36	38	35	35	35
包皮腺	嚢胞状	7(23)	10(26)	9(22)	5(14)	7(18)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺	腫瘍	12(39)	9(23)	9(22)	↓6(17)	↓7(18)	14(39)	8(21)	↓6(17)	↓5(14)	7(20)
肝臓	腫瘍	6(19)	8(21)	11(27)	11(31)	↓1(3)	1(3)	1(3)	0(0)	1(3)	1(3)
	退色	11(35)	↓4(10)	↓6(15)	↓2(6)	7(18)	6(17)	8(21)	2(6)	6(17)	4(11)
脾臓	肥大	3(10)	2(5)	1(2)	0(0)	1(3)	8(22)	5(13)	4(11)	3(9)	↓0(0)
腎臓	肥大	4(13)	4(10)	2(5)	9(25)	↑24(62)	0(0)	0(0)	0(0)	2(6)	↑17(49)
	退色	5(16)	1(3)	5(12)	1(3)	13(33)	4(11)	2(5)	2(6)	5(14)	↑19(54)
	皮質癒痕	6(19)	7(18)	10(24)	11(31)	↑33(85)	1(3)	0(0)	2(6)	6(17)	↑28(80)
精囊	拡張	13(42)	17(44)	17(55)	9(25)	↓8(21)	-	-	-	-	-
卵巣	液体の充滿した嚢胞	-	-	-	-	-	15(42)	12(32)	11(31)	11(31)	10(29)
	卵巣嚢の液体による拡張	-	-	-	-	-	7(19)	10(26)	8(23)	10(29)	9(26)
子宮	肥厚	-	-	-	-	-	28(78)	25(66)	27(77)	27(77)	↓19(54)
	肥大/嚢胞状	-	-	-	-	-	27(75)	28(74)	30(86)	29(83)	27(77)
死亡・切迫屠殺動物											
臓器	所見\検査動物数	21	13	11	16	13	15	14	17	17	17
包皮腺	嚢胞状	4(19)	2(15)	0(0)	2(13)	2(15)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺	腫瘍	6(29)	5(38)	1(9)	2(13)	1(8)	2(13)	2(4)	5(29)	0(0)	0(0)
肝臓	腫瘍	2(10)	3(23)	0(0)	1(6)	0(0)	1(7)	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)
	退色	4(19)	3(23)	3(27)	5(31)	3(23)	11(73)	5(36)	7(41)	7(41)	6(35)
脾臓	肥大	3(14)	4(31)	4(36)	1(6)	2(15)	7(47)	↓1(7)	7(41)	3(18)	↓2(12)
腎臓	肥大	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(46)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(12)
	退色	16(76)	9(69)	5(45)	9(56)	9(69)	9(60)	8(57)	10(59)	9(53)	13(76)
	皮質癒痕	10(48)	5(38)	2(18)	5(31)	5(38)	2(13)	6(43)	4(24)	5(29)	↑9(53)
精囊	拡張	0(0)	1(8)	2(18)	3(19)	1(8)	-	-	-	-	-
卵巣	液体の充滿した嚢胞	-	-	-	-	-	11(73)	9(64)	8(47)	7(41)	10(59)
	卵巣嚢の液体による拡張	-	-	-	-	-	1(7)	0(0)	3(18)	1(6)	1(6)
子宮	肥厚	-	-	-	-	-	10(67)	11(79)	7(41)	9(53)	7(41)
	肥大/嚢胞状	-	-	-	-	-	9(60)	12(86)	10(59)	5(29)	10(59)
全動物											
臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	51	52	52	52	52
包皮腺	嚢胞状	11(21)	12(23)	9(17)	7(13)	9(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺	腫瘍	18(35)	14(27)	10(19)	↓8(15)	↓8(15)	16(31)	10(19)	11(21)	↓5(10)	↓7(13)
肝臓	腫瘍	8(15)	11(21)	11(21)	12(23)	↓1(2)	2(4)	2(4)	0(0)	1(2)	1(2)
	退色	15(29)	7(13)	9(17)	↓7(13)	10(19)	17(33)	13(25)	↓9(17)	13(25)	10(19)
脾臓	肥大	6(12)	6(12)	5(10)	1(2)	3(6)	15(29)	↓6(12)	11(21)	↓6(12)	↓2(4)
腎臓	肥大	5(10)	4(8)	2(4)	9(17)	↑30(58)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4)	↑19(37)
	退色	21(40)	↓10(19)	↓10(19)	↓10(19)	22(42)	13(25)	10(19)	12(23)	14(27)	↑32(62)
	皮質癒痕	16(31)	12(23)	12(23)	16(31)	↑38(73)	3(6)	6(12)	6(12)	11(21)	↑37(70)
精囊	拡張	13(25)	18(35)	19(45)	12(23)	9(17)	-	-	-	-	-
卵巣	液体の充滿した嚢胞	-	-	-	-	-	26(51)	21(40)	19(37)	18(35)	20(38)
	卵巣嚢の液体による拡張	-	-	-	-	-	8(16)	10(19)	11(21)	11(21)	10(19)
子宮	肥厚	-	-	-	-	-	38(75)	36(69)	34(65)	36(69)	↓26(50)
	肥大/嚢胞状	-	-	-	-	-	36(71)	40(77)	40(77)	34(65)	37(71)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01

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（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、肺、肝臓、腎臓については全動物を鏡検し、その他の臓器は対照群と高用量群の全動物、肉眼的異常部位についても鏡検した。死亡動物については全臓器を鏡検した。

脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄（胸骨、大腿骨と関節）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、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、精嚢、卵巣、子宮、子宮頸部、膣、眼球（付属腺は保管）、骨格筋、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 2-1（計画屠殺動物）、表 2-2（死亡・切迫屠殺動物）および表 2-3（全動物）に示す。

投与と関係した変化は腎臓（400 ppm 群の雌雄、200 および 80 ppm 群の雌）にみられた。腎臓；コロイド様円柱を有し拡張した好塩基性尿細管、皮質の癒痕、尿細管上皮の肥大、血管周囲のリンパ球の集簇が 400 ppm 群の雌雄で、また雌のみに糸球体腎炎が多く（4/52）認められた。コロイド様円柱を有し拡張した好塩基性尿細管は 200 ppm 群および 80 ppm 群の雌にも、また皮質の癒痕は 200 ppm 群の雌にも対照群より高頻度にみられた。この投与と関連した組織病変は、高用量群における剖検所見（腎臓の肥大、癒痕、退色）と関連していた。

卵巣：黄体の消失した個体が本試験の 400 ppm 群に多くみられ（29/52）、対照（19/51）と比べて有意であった（Fisher の直接確率計算法、片側検定、 $P < 0.05$ ）。背景対照データ（9 試験）における本所見のレンジは 1/52 ～ 13/52 であり、400、80 ppm 群と対照群で発生頻度が背景に比べて高かった。しかし、本所見が加齢で見られる普通の変化であり、変動が大きい、明瞭な投与量相関がない、最終屠殺動物に明瞭な影響がないことを考慮すると、400 ppm 群にみられた有意差は偶発所見であり、毒性学的意義はないと考えられる。

上記以外にも発生頻度が対照群に比して有意に増減した病変が認められたが、いずれも検体投与に起因するものとは考えられない。

<表2-1> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物

臓器・所見		雄					雌				
		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
計画屠殺動物											
肺	鬱血	7/31	7/39	5/41	↓1/36	5/39	4/36	1/38	2/35	4/35	5/35
心臓	心筋アミロイド症	2/31	0/0	0/0	0/0	1/39	4/36	0/0	0/0	0/0	3/35
胸腺	退縮	9/30	0/0	0/0	0/0	18/37	3/36	0/1	0/2	0/1	9/31
	髄質過形成	4/30	0/0	0/0	0/0	2/37	12/36	0/1	2/2	1/1	8/31
腸間膜リンパ節	アミロイド症	2/31	0/2	0/0	0/0	1/39	7/36	0/1	0/1	0/1	4/34
脾臓	アミロイド症	2/31	0/4	1/3	0/0	2/39	3/36	0/5	2/4	1/3	1/35
	髄外造血	1/31	1/4	1/3	0/0	1/39	4/36	2/5	0/4	2/3	0/35
肝臓	胆管周囲炎	18/31	14/39	18/41	13/36	22/39	21/36	↓9/38	↓11/35	20/35	↑28/35
	小葉中心性肝細胞空胞化	20/31	21/39	↓12/41	↓10/36	↓7/39	12/36	7/38	5/35	↓2/35	7/35
	アミロイド症	2/31	0/39	2/41	1/36	2/39	4/36	2/38	3/35	4/35	4/35
	小葉中心性肝細胞脂肪沈着	17/31	21/39	18/41	↓9/36	↓8/39	1/36	0/38	0/35	0/35	0/35
	びまん性肝細胞脂肪沈着	3/31	8/39	10/41	9/36	2/39	12/36	7/38	↓1/35	9/35	5/35
腎臓	糸球体アミロイド症	2/31	0/39	2/41	2/36	3/39	6/36	4/38	8/35	4/35	4/35
	コロイド様円柱を有し拡張した好塩基性尿細管	1/31	3/39	↑8/41	4/36	↑23/39	5/36	↓0/38	7/35	9/35	↑33/35
	好塩基性の皮質尿細管	3/31	0/39	5/41	9/36	9/39	3/36	0/38	0/35	0/35	1/35
	尿細管上皮の肥大	2/31	1/39	1/41	1/36	↑16/39	2/36	0/38	0/35	1/35	↑8/35
	皮質癒痕	7/31	4/39	7/41	↓2/36	↑23/39	3/36	3/38	4/35	8/35	↑18/35
	囲管性リンパ球浸潤	14/31	18/39	17/41	19/36	↑31/39	19/36	15/38	17/35	22/35	↑33/35
	糸球体腎炎	0/31	0/39	0/41	0/36	0/39	0/36	0/38	0/35	0/35	0/35
膀胱	上皮下リンパ球集簇	2/31	0/0	0/1	0/0	0/39	10/36	0/0	0/0	0/0	10/35
精巣	精子低形成	3/31	↑3/3	↑4/5	↑4/5	3/39	-	-	-	-	-
精囊	拡張(正常な分泌コロイドを有する)	13/31	↑17/17	↑17/17	↑9/9	12/39	-	-	-	-	-
卵巣	黄体の消失	-	-	-	-	-	14/36	↓5/38	7/35	↓3/35	17/35
	アミロイド症	-	-	-	-	-	5/36	2/38	3/35	2/35	4/35
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	18/36	16/38	16/35	18/35	15/35
子宮	嚢胞状子宮内膜増殖	-	-	-	-	-	36/36	31/32	32/34	32/32	↓30/35
甲状腺	アミロイド症	4/31	0/2	0/1	1/1	1/39	6/36	2/5	1/3	1/2	4/35
胃	アミロイド症	2/31	0/4	1/14	1/3	2/39	0/36	0/7	0/6	0/4	0/35
十二指腸	アミロイド症	2/31	0/0	1/1	0/0	2/39	8/36	0/0	0/0	0/0	3/35
空腸	アミロイド症	2/31	0/0	1/1	0/0	2/39	6/36	0/0	0/0	0/0	3/35
回腸	アミロイド症	5/31	0/0	1/1	0/0	4/39	10/36	0/0	0/0	0/0	6/35
大腿骨/関節	骨髓萎縮	14/31	0/0	0/0	0/0	11/39	16/36	0/0	0/0	0/0	↑25/35

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

〈表2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄					雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
死亡・切迫屠殺動物											
肺	鬱血	9/21	8/13	2/11	7/16	2/13	4/15	4/14	3/17	4/17	6/17
心臓	心筋アミロイド症	12/21	6/13	6/11	6/16	4/13	4/15	5/14	5/17	3/17	6/17
胸腺	退縮	13/19	9/12	5/10	10/14	9/12	4/14	8/13	7/16	4/16	5/17
	髄質過形成	0/19	0/12	0/10	0/14	0/12	1/14	0/13	3/16	2/16	2/17
腸間膜リンパ節	アミロイド症	10/21	6/13	6/10	9/16	4/13	3/15	6/14	7/17	4/17	6/17
脾臓	アミロイド症	10/21	6/13	6/11	8/16	5/13	4/15	5/14	6/17	4/17	5/17
	髄外造血	4/21	2/13	3/11	4/16	5/13	8/15	3/14	6/17	7/17	5/17
肝臓	胆管周囲炎	5/21	4/13	4/11	5/16	6/13	6/15	5/14	5/17	5/17	10/17
	小葉中心性肝細胞空胞化	0/21	1/13	0/11	0/16	0/13	1/15	3/14	1/17	2/17	1/17
	アミロイド症	14/21	8/13	7/11	8/16	5/13	4/15	7/14	7/17	5/17	7/17
	小葉中心性肝細胞脂肪沈着	0/21	1/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	びまん性肝細胞脂肪沈着	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	1/15	0/14	1/17	2/17	0/17
腎臓	糸球体アミロイド症	17/21	10/13	6/11	9/16	↓5/13	5/15	8/14	9/17	5/17	8/17
	コイト様円柱を有し拡張した好塩基性尿管	11/21	5/13	4/11	6/16	8/13	4/15	7/14	8/17	8/17	↑13/17
	好塩基性の皮質尿管	0/21	0/13	0/11	0/16	1/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	尿管上皮の肥大	0/21	0/13	0/11	0/16	3/13	0/15	0/14	0/17	0/17	↑5/17
	皮質癒痕	2/21	2/13	↑4/11	0/16	4/13	2/15	4/14	3/17	4/17	6/17
	囲管性リンパ球浸潤	17/21	10/13	6/11	↓7/16	10/13	5/15	9/14	9/17	7/17	↑15/17
	糸球体腎炎	1/21	0/13	0/11	0/16	2/13	0/15	0/14	0/17	0/17	4/17
膀胱	上皮下リンパ球集簇	1/21	0/13	0/11	0/16	1/13	0/15	2/14	1/16	0/17	2/17
精巣	精子低形成	7/21	3/13	↓0/11	2/16	1/13	-	-	-	-	-
精囊	拡張(正常な分泌コイトを有する)	1/21	1/13	2/11	3/16	2/13	-	-	-	-	-
卵巣	黄体の消失	-	-	-	-	-	5/15	4/14	11/17	9/17	↑12/17
	アミロイド症	-	-	-	-	-	4/15	6/14	7/17	5/17	8/17
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	9/15	7/14	11/17	11/17	8/17
子宮	嚢胞状子宮内膜増殖	-	-	-	-	-	11/15	11/14	12/17	12/17	8/17
甲状腺	アミロイド症	16/21	9/13	7/11	↓7/16	↓5/13	5/15	8/14	8/17	5/17	8/17
胃	アミロイド症	13/21	9/13	6/11	6/16	5/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
十二指腸	アミロイド症	16/21	10/13	7/11	↓7/16	↓5/13	5/15	8/14	7/17	5/17	6/17
空腸	アミロイド症	17/21	8/13	6/11	↓6/16	↓4/13	5/15	7/14	7/17	5/17	6/17
回腸	アミロイド症	18/21	8/13	6/11	↓7/16	↓4/13	4/15	8/14	7/17	5/17	8/17
大腿骨/関節	骨髄萎縮	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	3/15	0/14	1/17	0/17	2/17

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

<表2-3> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

性別		雄					雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
全動物											
肺	鬱血	16/52	15/52	↓7/52	8/52	↓7/52	8/51	5/52	5/52	8/52	11/52
心臓	心筋アロイト症	14/52	6/13	6/11	6/16	↓5/52	8/51	5/14	5/17	3/17	9/52
胸腺	退縮	22/49	9/12	5/10	10/14	27/49	7/50	↑8/14	↑7/18	4/17	14/48
	髓質過形成	4/49	0/12	0/10	0/14	2/49	13/50	↑0/14	↑5/18	3/17	10/48
腸間膜リンパ節	アロイト症	12/52	6/15	↑6/10	↑9/16	5/52	10/51	6/15	7/18	4/18	10/51
脾臓	アロイト症	12/52	6/17	7/14	↑8/16	7/52	7/51	5/19	↑8/21	5/20	6/52
	髓外造血	5/52	3/17	4/14	4/16	6/52	12/51	5/19	6/21	9/20	5/52
肝臓	胆管周囲炎	23/52	18/52	22/52	18/52	28/52	27/51	↓14/52	↓16/52	25/52	↑38/52
	小葉中心性肝細胞空胞化	20/52	22/52	12/52	↓10/52	↓7/52	13/51	10/52	6/52	↓4/52	8/52
	アロイト症	16/52	8/52	9/52	9/52	↓7/52	8/51	9/52	10/52	9/52	11/52
	小葉中心性肝細胞脂肪沈着	17/52	22/52	18/52	9/52	↓8/52	1/51	0/52	0/52	0/52	0/52
	びまん性肝細胞脂肪沈着	3/52	8/52	↑10/52	9/52	2/52	13/51	7/52	↓2/52	11/52	↓5/52
腎臓	糸球体アロイト症	19/52	↓10/52	↓8/52	11/52	↓8/52	11/51	12/52	17/52	9/52	12/52
	コロト様円柱を有し拡張した好塩基性尿管	12/52	8/52	12/52	10/52	↑31/52	9/51	7/52	15/52	17/52	↑46/52
	好塩基性の皮質尿管	3/52	0/52	5/52	9/52	↑10/52	3/51	0/52	0/52	0/52	1/52
	尿管管上皮の肥大	2/52	1/52	1/52	1/52	↑19/52	2/51	0/52	0/52	1/52	↑13/52
	皮質癒痕	9/52	6/52	11/52	↓2/52	↑27/52	5/51	7/52	7/52	12/52	↑24/52
	尿管性リンパ球浸潤	31/52	28/52	23/52	26/52	↑41/52	24/51	24/52	26/52	29/52	↑48/52
	糸球体腎炎	1/52	0/52	0/52	0/52	2/52	0/51	0/52	0/52	0/52	4/52
膀胱	上皮下リンパ球集簇	3/52	0/13	0/12	0/16	1/52	10/51	2/14	1/16	↓0/17	12/52
精巣	精子低形成	10/52	6/16	4/16	6/21	4/52	-	-	-	-	-
精囊	拡張(正常な分泌コロトを有する)	14/52	↑18/30	↑19/28	12/25	14/52	-	-	-	-	-
卵巣	黄体の消失	-	-	-	-	-	19/51	↓9/52	18/52	12/52	↑29/52
	アロイト症	-	-	-	-	-	9/51	8/52	10/52	7/52	12/52
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	27/51	23/52	27/52	29/52	23/52
子宮	嚢胞状子宮内膜増殖	-	-	-	-	-	47/51	42/46	44/51	44/49	↓38/52
甲状腺	アロイト症	20/52	9/15	7/12	8/17	↓6/52	11/51	↑10/19	↑9/20	6/19	12/52
胃	アロイト症	15/52	9/17	7/15	7/19	↓7/52	0/51	0/21	0/23	0/21	0/52
十二指腸	アロイト症	18/52	↑10/13	↑8/12	7/16	↓7/52	13/51	↑8/14	7/17	5/17	9/52
空腸	アロイト症	19/52	8/13	7/11	6/16	↓6/52	11/51	↑7/14	7/17	5/17	9/52
回腸	アロイト症	23/52	8/13	7/12	7/16	↓8/52	14/51	↑8/14	7/17	5/17	14/52
大腿骨/関節	骨髄萎縮	14/52	↓0/13	↓0/11	↓0/16	11/52	19/51	↓0/14	↓1/17	↓0/17	27/52

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 3-1(計画屠殺動物)、表 3-2(死亡・切迫屠殺動物)および表 3-3(全動物)に示す。腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表 4 にそれぞれ示

す。

いずれの種類腫瘍についても対照群に比較して発生率の上昇はなく、本試験の範囲では本検体には催腫瘍性を示す証拠は認められなかった。

〈表 3-1〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物

性別		雄					雌				
		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
計画屠殺動物											
リンパ系 / 多中 心性腫瘍	悪性リンパ腫(M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	1/4	0/1	0/0	0/0
	多形性リンパ腫(M)	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	2/3	1/4	0/1	0/0	0/0
	組織球肉腫(M)	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3	2/4	1/1	0/0	0/0
肺	腺腫(B)	10/31	↓3/39	7/41	7/36	↓5/39	8/36	5/38	↓2/35	3/35	3/35
	腺癌(M)	0/31	3/39	0/41	1/36	1/39	3/36	0/38	1/35	1/35	1/35
脾臓	血管腫(B)	0/31	0/4	0/3	0/0	1/39	0/36	0/5	1/4	0/3	0/35
肝臓	良性肝細胞腫瘍(B)	4/31	6/39	9/41	9/36	1/39	1/36	0/38	0/35	0/35	0/35
	悪性肝細胞腫瘍(M)	0/31	1/39	2/41	0/36	0/39	0/36	0/38	0/35	0/35	0/35
	血管腫(B)	0/31	0/39	0/41	1/36	1/39	0/36	0/38	1/35	0/35	1/35
腎臓	異所性悪性肝細胞腫瘍(M)	0/31	0/39	0/41	0/36	0/39	0/36	0/38	0/35	1/35	0/35
	腺腫(B)	0/31	0/39	0/41	0/36	1/39	0/36	0/38	0/35	0/35	0/35
精巣	間細胞腫瘍(B)	0/31	1/3	0/5	↑2/5	0/39	-	-	-	-	-
	辜丸網膜腫(B)	0/31	0/3	0/5	0/5	1/39	-	-	-	-	-
凝固腺	乳頭状腺腫(B)	0/5	1/10	0/7	0/1	0/1	-	-	-	-	-
副腎	皮質腺腫(B)	1/30	0/1	0/0	0/0	0/39	0/36	0/0	0/0	0/0	0/35
骨格筋	線維肉腫(M)	0/31	0/0	0/0	0/0	0/39	0/36	0/0	0/0	0/0	0/35
ハート腺	腺腫(B)	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
頭部	血管肉腫(M)	0/1	0/1	0/1	0/3	0/5	0/2	0/0	0/2	0/1	0/2
冬眠腺	血管腫(B)	0/3	0/2	0/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
子宮	内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/36	0/32	0/34	1/32	0/35
	内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	-	1/36	0/32	0/34	0/32	0/35
	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0/36	0/32	0/34	0/32	0/35
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	2/36	0/32	0/34	0/32	1/35
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1/36	1/32	0/34	0/32	0/35
	脱落膜腫(B)	-	-	-	-	-	1/36	0/32	0/34	0/32	0/35
	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	1/36	0/32	0/34	0/32	0/35
子宮頸部	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0/36	0/2	0/2	0/4	1/35
子宮頸部	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0/36	0/2	1/2	0/4	0/35
皮膚	扁平上皮乳頭腫(B)	0/31	0/1	0/0	0/1	0/39	0/36	0/0	0/1	0/0	1/35
皮下	線維肉腫(M)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/36	0/0	0/0	0/0	0/35
	腺棘細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0/36	0/0	0/0	0/0	0/35
卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	-	1/36	0/38	3/35	1/35	1/35
	異所性悪性肝細胞腫瘍(M)	-	-	-	-	-	0/36	0/38	0/35	1/35	0/35

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05

<表 3-2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄					雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
死亡・切迫屠殺動物											
リンパ系 / 多中 心性腫瘍	悪性リンパ腫(M)	1/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/3	1/1	1/2	1/3	1/2
	多形性リンパ腫(M)	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	1/3	0/1	0/2	0/3	0/2
	組織球肉腫(M)	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	2/3	0/1	1/2	2/3	1/2
肺	腺腫(B)	1/21	1/13	1/11	0/16	1/13	1/15	0/14	2/17	0/17	0/17
	腺癌(M)	3/21	1/13	0/11	1/16	0/13	1/15	1/14	1/17	0/17	0/17
脾臓	血管腫(B)	0/21	2/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
肝臓	良性肝細胞腫瘍(B)	1/21	1/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	悪性肝細胞腫瘍(M)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	血管腫(B)	2/21	1/13	0/11	0/16	0/13	0/15	1/14	0/17	0/17	0/17
腎臓	異所性悪性肝細胞腫瘍(M)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	腺腫(B)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
精巣	間細胞腫瘍(B)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	-	-	-	-	-
	辜丸網膜腫(B)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	-	-	-	-	-
凝固腺	乳頭状腺腫(B)	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	-	-	-	-	-
副腎	皮質腺腫(B)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
骨格筋	線維肉腫(M)	0/21	0/13	0/11	1/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
ハート腺	腺腫(B)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
頭部	血管肉腫(M)	0/2	0/0	1/1	0/2	0/0	0/0	0/0	0/4	0/2	0/1
冬眠腺	血管腫(B)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
子宮	内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	血管腫(B)	-	-	-	-	-	1/15	1/14	0/17	2/17	0/17
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	脱落膜腫(B)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
子宮頸部	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/16	0/17	0/17
皮膚	扁平上皮乳頭腫(B)	0/21	0/13	0/11	0/16	0/13	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17
皮下	線維肉腫(M)	0/8	0/6	0/2	0/6	0/5	1/3	0/1	0/4	0/4	0/3
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/15	1/14	0/17	0/17	0/17
	腺棘細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	1/17	0/17	0/17
卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	1/17
	異所性悪性肝細胞腫瘍(M)	-	-	-	-	-	0/15	0/14	0/17	0/17	0/17

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法で有意差なし

〈表 3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

性別		雄					雌				
		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
全動物											
リンパ系 / 多中 心性腫瘍	悪性リンパ腫(M)	2/2	0/1	0/0	0/0	0/0	0/6	2/5	1/3	1/3	1/2
	多形性リンパ腫(M)	0/2	0/1	0/0	0/0	0/0	3/6	1/5	0/3	0/3	0/2
	組織球肉腫(M)	0/2	1/1	0/0	0/0	0/0	3/6	2/5	2/3	2/3	1/2
肺	腺腫(B)	11/52	14/52	8/52	7/52	6/52	9/51	5/52	4/52	3/52	3/52
	腺癌(M)	3/52	4/52	0/52	2/52	1/52	4/51	1/52	2/52	1/52	1/52
脾臓	血管腫(B)	0/52	2/17	0/14	0/16	1/52	0/51	0/19	1/21	0/20	0/52
肝臓	良性肝細胞腫瘍(B)	5/52	7/52	9/52	9/52	1/52	1/51	0/52	0/52	0/52	0/52
	悪性肝細胞腫瘍(M)	0/52	1/52	2/52	0/52	0/52	0/51	0/52	0/52	0/52	0/52
	血管腫(B)	2/52	1/52	0/52	1/52	1/52	0/51	1/52	1/52	0/52	1/52
腎臓	異所性悪性肝細胞腫瘍(M)	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/51	0/52	0/52	1/52	0/52
	腺腫(B)	0/52	0/52	0/52	0/52	1/52	0/51	0/52	0/52	0/52	0/52
精巣	間細胞腫瘍(B)	0/52	1/16	0/16	2/21	0/52	-	-	-	-	-
	辜丸網膜腫(B)	0/52	0/16	0/16	0/21	1/52	-	-	-	-	-
凝固腺	乳頭状腺腫(B)	0/5	1/10	0/7	0/2	0/1	-	-	-	-	-
副腎	皮質腺腫(B)	1/51	0/14	0/11	0/16	0/52	0/51	0/14	0/17	0/17	0/52
骨格筋	線維肉腫(M)	0/52	0/13	0/11	1/16	0/52	0/51	0/14	0/17	0/17	0/52
ハーター腺	腺腫(B)	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
頭部	血管肉腫(M)	0/3	0/1	1/2	0/5	0/5	0/2	0/0	0/6	0/3	0/3
冬眠腺	血管腫(B)	0/3	0/2	0/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
子宮	内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/51	0/46	0/51	1/49	0/52
	内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	-	1/51	0/46	0/51	0/49	0/52
	血管腫(B)	-	-	-	-	-	1/51	1/46	0/51	2/49	0/52
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	2/51	0/46	0/51	0/49	1/52
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1/51	1/46	0/51	0/49	0/52
	脱落膜腫(B)	-	-	-	-	-	1/51	0/46	0/51	0/49	0/52
子宮	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	1/51	0/46	0/51	0/49	0/52
子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0/51	0/16	0/18	0/21	1/52
頸部	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0/51	0/16	1/18	0/21	0/52
皮膚	扁平上皮乳頭腫(B)	0/52	0/14	0/11	0/17	0/52	0/51	0/14	0/18	0/17	1/52
皮下	線維肉腫(M)	0/8	0/6	0/2	0/6	0/5	1/3	0/1	0/4	0/4	0/3
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/51	1/14	0/17	0/17	0/52
	腺棘細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0/51	0/14	1/17	0/17	0/52
卵巢	黄体腫(B)	-	-	-	-	-	1/51	0/52	3/52	1/52	2/52
	異所性悪性肝細胞腫瘍(M)	-	-	-	-	-	0/51	0/52	0/52	1/52	0/52

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-マウス発がん性〉

各群における腫瘍発生数、良性および悪性腫瘍数、担腫瘍動物数は下表のとおりであり、明らかな腫瘍の発生数の増加は各用量群に見られなかった。

〈表4〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別		雄					雌				
所見\投与量 (ppm)		0	30	80	200	400	0	30	80	200	400
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
腫瘍数	(B)	19	16	17	20	12	15	7	9	6	9
	(M)	5	6	3	3	1	14	8	7	7	3
腫瘍総数		24	22	20	23	13	29	15	16	13	12
担腫瘍動物数 ⁵	(B)	17	13	16	16	10	12	7	8	6	10
	(M)	5	6	3	3	1	12	8	7	6	↓3
担腫瘍動物総数 ⁵		21	17	18	18	11	21	15	15	12	↓8

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

⁵ Fisherの直接確率計算法↓：P<0.05、↓↓：P<0.01

以上の結果から検体の18ヶ月間飼料混入投与による影響として、400 ppm投与群の雌雄の体重増加の抑制(雄では6週目以降、雌では30週目以降)がみられ、この群の腎臓には投与に関連して雌雄でコロイド様円柱を有し拡張した好塩基性尿細管、腎皮質の癒痕、尿細管上皮の肥大、血管周囲のリンパ球の集簇、雌に糸球体腎炎などの所見がみられた。計画屠殺群の200 ppm群雄に腎臓の肥大がみられたが病理組織学的検査では関連する変化はみられなかった。雌の200 ppm及び80 ppm投与群でも腎臓への影響としてコロイド様円柱を有し拡張した好塩基性尿細管が軽度のみられた。これら腎臓の病理組織的検査所見は肉眼所見として認められた肥大、皮質の癒痕、退色と関連していると考えられる。

従って無毒性量は雄で80 ppm(13 mg/kg/day)、雌で30 ppm(6 mg/kg/day)であると判断される。