

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた強制経口投与による24ヶ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 T-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

本試験は、90日間反復経口投与毒性を評価するための衛星群を含む24ヶ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験として実施された。ここでは24ヶ月反復経口投与毒性及び発がん性について示す。なお、90日間反復経口投与毒性については、別途報告書としてまとめられた資料 T-9(59 頁)に示す。

本試験は、90日間反復経口投与毒性を評価するための1群雌雄各10匹を含む1群雌雄各80匹で実施されている。本項には、発がん性群及び衛星群(12ヶ月)の動物から得られた結果について示しているが、一般状態、体重変化、摂餌量の投与開始13週間までの結果には90日間反復経口投与毒性を評価するための衛星群から得られたデータも含まれている。また、非腫瘍性病変も、90日間反復経口投与毒性を評価するための衛星群の動物を含めて評価した。

検体純度:

供試動物: Cri:CD<sup>®</sup>(SD)IGS BR 系雌雄ラット、開始時6週齢  
発がん性群: 1群雌雄各60匹、衛星群: 1群雌雄各10匹  
体重: 雄 168~243g、雌 133~203g

投与期間: 発がん性群: 雄 23ヶ月、雌 24ヶ月

衛星群: 12ヶ月

投与方法: 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して0、30、60及び300mg/kg/日の用量で強制経口投与した。なお、最高用量群の雌の体重に著しい影響が認められたため、3週目から投与量を雌のみ200mg/kg/日に変更した(以下300/200 mg/kg/日群)。雄については対照群の生存率が低下したため、予定より早く投与開始後23ヶ月目で屠殺した。従って、投与期間は、雄が23ヶ月、雌が24ヶ月であった。投与液は毎週調製した。投与容量は10ml/kgとし、対照群には0.5%CMC水溶液を同様に投与した。投与量は、最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

**観察・検査項目及び結果:**

一般状態及び死亡率: 生死及び重篤な一般状態の変化を毎日 2 回観察し、また、毎週 1 回、詳細な症状観察を行った。

一般状態に、検体投与に関連する変化は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(mg/kg/日)		0	30	60	300/200
死亡率 (%)	雄	78	↓54	↓60	↓52
	雌	65	55	54	54

注) Fisher の直接確率検定及び Mantel の検定、↓:  $p < 0.05$ 、↘:  $p < 0.01$

死亡率について検体投与の影響は認められなかった。

対照群の雄の死亡率が高くなったため、全ての生存雄動物について 23 ヶ月目に最終屠殺した。近年、この同系統における対照群の生存率の低さが問題になっている。本試験施設における同系統の雄ラットを用いた混餌投与毒性試験の 24 ヶ月後における生存率は、10 試験の平均で 31% であり、15%、18%、22% 及び 28% が含まれる。従って、本試験の雄の対照群の 23 ヶ月後における生存率 22% は背景データの範囲内であると推定された。23 ヶ月時点において検出できなかった投与に関連した腫瘍が、24 ヶ月後に検出されることはないと考えられ、2 年間発がん性試験の背景データを本試験の評価に利用できると判断した。

詳細な状態の観察: 毎週 1 回、詳細な症状観察を行った。観察は一般状態、外観(皮膚及び被毛、眼、粘膜表面、分泌物及び排泄物)、姿勢、自律神経機能(流涙、流涎、立毛、瞳孔径、異常呼吸等)、歩行、ハンドリングに対する反応、間代性及び強直性痙攣、常動行動(過剰な毛づくろい、旋回)、異常行動(自傷行為、後ずさり)について行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

詳細な状態の観察において検体投与に関連する変化は認められなかった。

体重変化： 全動物の体重を投与開始前、投与開始 16 週後までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。最終屠殺時には絶食させた動物の体重を剖検直前に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		30	60	300	30	60	300/200
体重	検査時期(週)	1			↓ 97		↓ 93
		2			↓ 96	↓ 96	↓ 84
		3			↓ 96	↓ 96	↓ 85
		4			↓ 96	↓ 96	↓ 86
		5	↑ 103			↓ 96	↓ 85
		6				↓ 96	↓ 87
		7, 8				↓ 96	↓ 85, ↓ 86
		9				↓ 96	↓ 87
		10~14				↓ 96~97	↓ 88~89
		15~28					↓ 87~89
		32				↓ 95	↓ 87
		36	↑ 106				↓ 87
		40	↑ 106				
		44~64					↓ 87~88

注) 統計学的有意差、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌			
投与量 (mg/kg/日)		30	60	300	30	60	300/200	
体 重 増 加 量	検 査 期 間 (週)	0 - 1	↑ 107		↓ 89		↓ 87	↓ 48
		1 - 2			↓ 85		↓ 78	↓ 8
		3 - 4	↑ 118					
		4 - 5			↑ 122			
		5 - 6	↓ 85	↓ 86	↓ 77			
		6 - 7	↑ 109					
		7 - 8		↑ 121				
		10 - 11	↑ 134					
		11 - 12		↑ 146	↑ 119			
		20 - 24	↑ 120					
		28 - 32				↓ 68		↓ 61
		32 - 36	↑ 159	↑ 146	↑ 139			
		40 - 44	↓ 66					
		48 - 52	↓ 44					

注) 統計学的有意差、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑ ↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

次頁の図に平均体重の推移を示した。雌の 300mg/200kg/日群の 12ヶ月後の体重は対照群より低下(平均体重は対照値の-12%、投与開始時からの体重増加量は-21%)していたが、24ヶ月後の体重は対照群と同程度であった。

[申請者注] 統計学的に有意な体重の低下が雄の 300mg/kg/日群の投与開始 1 から 4 週後及び雌の 60mg/kg/日群の投与開始 2 から 14 週後に認められたが、その程度は僅かであり、生理的変動の範囲内と考えられた。

図. 体重変化(雄)

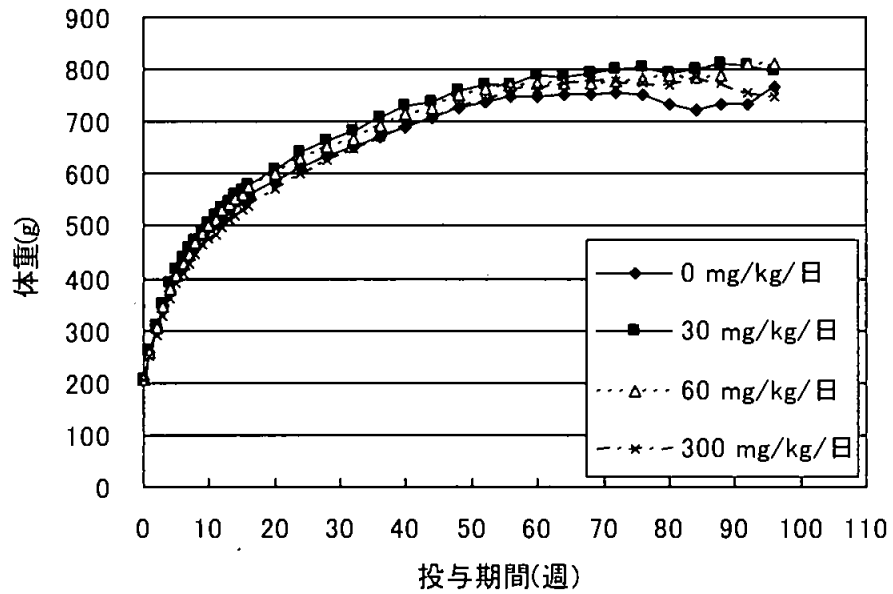
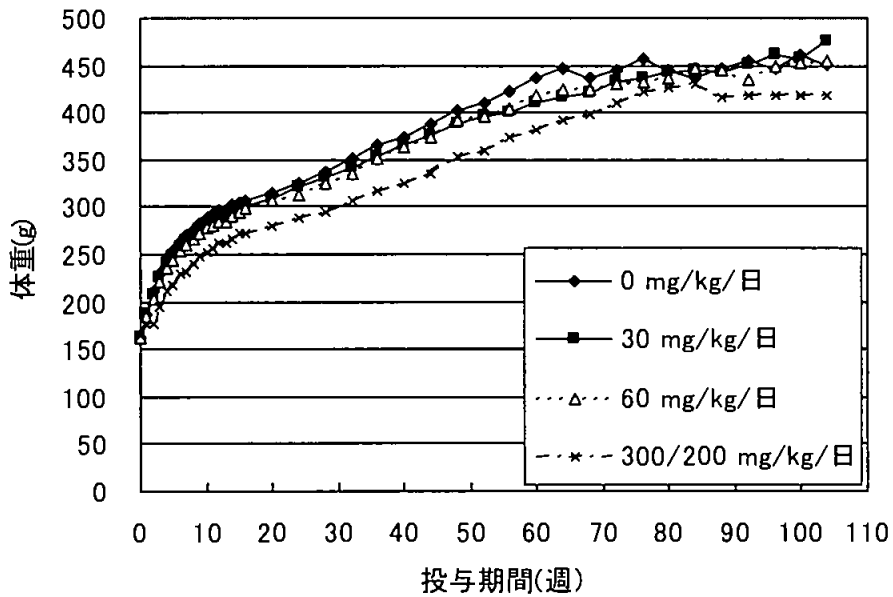


図. 体重変化(雌)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量： 全動物の摂餌量を投与開始 1 週間前から投与開始 16 週後までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	60	300	30	60	300/200
検査時期 (週)	1	↑107					↓88
	2	↑106				↓94	↓70
	3	↑106		↑104	↑104		↓90
	4	↑104		↑106			
	5	↑103		↑104			
	6	↑107		↑107		↑104	
	7	↑107		↑109			
	8	↑104		↑104	↑105		
	9	↑105		↑105	↑103	↑105	
	10	↑108	↑106	↑106	↑105		
	11	↑108		↑110		↑105	
	12	↑108		↑108		↑105	
	13	↑106		↑108			
	14	↑106		↑109			
	15			↑107			
	16	↑104		↑109		↑105	
	20		↑105	↑115		↑105	↑109
	24		↑102	↑105	↑110	↑110	↑112
	28		↑109	↑112	↑107	↑111	
	32		↑105	↑105		↑113	↑109
36						↑108	
40			↑106			↑108	
44						↑108	
48				↑109	↑106	↑115	

注) 統計学的有意差、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑ ↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(続き)

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		30	60	300	30	60	300/200
検査 時期 (週)	52				↑107		↑109
	56				↑107		↑109
	60				↑107		↑109
	64			↑106			↑114
	68						↑117
	72			↑103			↑114
	76						↑114
	80			↑110			
	84						↑116

注) 統計学的有意差、↑:  $p < 0.05$ 、↑:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

300mg/kg/日の雌において、投与開始 2 週間の平均摂餌量が有意に低下したが、投与量を 200mg/kg/日に下げた 3 週以降は対照群とほぼ同程度であった。他の全ての投与群の摂餌量は、対照群と同程度あるいは僅かに高い値であった。

[申請者注] 統計学的に有意な摂餌量の増加が、全投与群において散発的に認められた。投与量を変更した雌の 300/200mg/kg/日群についても投与開始 20 週以降では同様に摂餌量の有意な増加が認められた。しかし、その増加程度は僅か(対照群に対して +10%程度)であり、生理的変動の範囲内と考えられた。

血液学的検査: 投与開始 6、9(血液凝固能は除く)、12、18ヶ月後及び最終屠殺時に 1 群雌雄各 10 匹を対象に血液学的検査を実施した。動物を 1 晩絶食させ、CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>を用いた軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。また、赤血球の形態学的検査についても実施した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、総白血球数、網状赤血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	60	300	30	60	300/200
検査項目	検査時期(月)						
ヘモグロビン濃度	6	↓95	↓93	↓93			
	18					↓90	↓93
ヘマトクリット値	6		↓95	↓93			
	18					↓91	↓96
赤血球数	6	↓96	↓95	↓93			
	18					↓92	↓89
MCV	18						↑108
MCHC	9						↓97
	18						↓97
血小板数	18					↑205	
	24						↓64
白血球百分率:好酸球	9			↑179			
白血球百分率:好塩基球	12				↓50	↓50	↓75

注) 統計学的有意差、↑↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

各群のいくつかの検査項目において統計学的有意差が認められているが、全て背景データの範囲内であった。

[申請者注] 統計学的有意差が各投与群に散見されたが、これはその時期の対照群の値が他の時期に比べ高かったことがひとつの要因と考えられる。しかし、雌の60mg/kg/日群及び300/200mg/kg/日群では投与期間の後半で、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びMCHCの減少とMCVの増加など一連の変化が見られており、検体投与との関連が考えられる。白血球百分比の変化については、投与による一定した傾向が認められなかった。

血液生化学的検査: 血液学的検査時(6、12、18、最終屠殺時)に採取した血液から得た血清について、以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ( $\gamma$ -GTP)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、クレアチンキナーゼ、コレステロール、トリグリセリド、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

無機リン、カルシウム

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	60	300	30	60	300/200
検査項目	検査時期(月)						
総ビリルビン	6					↑147	↑127
クレアチンキナーゼ	6			↑809			
無機リン	6						↑123
グルコース	12		↓70	↓80			
ALP	18					↑171	↑150
カルシウム	18				↓93	↓92	↓93
ナトリウム	24						↑103

注) 統計学的有意差、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

各群のいくつかの検査項目において統計学的有意差が認められたが、全て背景データの範囲内であった。

[申請者注] 全ての変化は限定した検査時期に認められており、投与期間との関連は不明瞭であった。また、複数の投与群で有意な変化が認められている雄のグルコース、雌の総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、カルシウムについても投与量との関連性は認められなかった。雄の 300mg/kg/日群のクレアチンキナーゼの増加は、非常に高い値を示した個体が1例含まれていたことによるものであり、他の個体は対照群と同等の値を示していること、また6ヶ月目の検査でのみ認められたことから、偶発的な変化と考えられた。従って、有意差の認められた変化に生物学的意義はなく、検体投与による影響ではないと考えられた。

尿検査: 血液学的検査と同時期に1群雌雄各10匹の動物から採取した尿について以下の項目を検査した。採尿中は絶食とし、水は自由に与えた。

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

いずれの投与期間においても検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査: 投与開始前及び最終屠殺時の全生存動物ならびに中間屠殺動物(衛星群)について眼科学的検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

いずれの投与期間においても検体投与に関連する眼の異常は認められなかった。

**臓器重量:** 最終屠殺時の全生存動物ならびに中間屠殺動物(衛星群)について、以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(子宮頸部を含む子宮体/子宮角)、脾臓、心臓、脳(延髄/橋、大脳及び小脳)

300mg/kg/日群の雄において衛星群の肝の対体重比及び最終屠殺時の肝の対脳重量比がわずかに増加したが、統計学的有意差は認められなかった。その他投与群の臓器重量は、対照群の重量と同等であった。従って、投与に関連する影響はないと考えられた。

**肉眼的病理検査:** 途中死亡・切迫屠殺動物、中間屠殺動物(衛星群)及び最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

認められた肉眼的病理所見(肝臓の退色、副腎、下垂体、脾臓などの腫大、乳腺の腫留、卵巣の嚢胞など)は、対照群及び投与群において同程度の発生率及び重度を示したか、もしくは散発的な発生であった。これらの所見は試験施設において実施された同系統のラットを用いた他の試験でも認められていることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

**病理組織学的検査:** 対照群及び最高用量群の全動物ならびに30及び60mg/kg/日群の途中死亡及び切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。なお、30及び60mg/kg/日群の中間屠殺動物(衛星群)及び試験終了時の生存動物については、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部のみ検鏡した。

皮膚(腹部)、乳腺(鼠径部)、リンパ節(下顎、腸間膜)、大動脈(胸部)、唾液腺(下顎腺)、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨(関節を含む)、胸腺、気管、肺(主幹気管支を含む)、心臓、甲状腺/上皮小体、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮(子宮頸管、子宮体/子宮角)、膣、脳(延髄/橋、大脳及び小脳)、下垂体、神経(末梢)、骨格筋(大腿二頭筋)、脊髓(頸部、胸部、腰部)、眼(網膜、視神経を含む)、鼻、咽頭、喉頭、頭蓋骨(鼻/鼻甲介第1切片~第4切片)、腫瘤を含む肉眼的病変部位。

#### [非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表1に示す。非腫瘍性病変は、90日間反復経口投与毒性の評価に用いた投与期間3ヶ月の衛生群(1群雌雄各10匹)も含めて評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体投与に関連する影響は肝臓のみに認められ、その所見は小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞の好塩基性化であった。肝細胞肥大の発生率の増加が投与期間3ヶ月の衛星群では300mg/kg/日の雄に認められ、投与期間12ヶ月の衛星群では、60及び300mg/kg/日群の雄において用量相関性を伴って認められた。また、途中死亡・切迫屠殺動物及び最終屠殺時の生存動物に関して、雄の60及び300mg/kg/日群、雌の300/200mg/kg/日群に発生率の増加が認められた。さらに、最高用量群の雌雄各1例に中程度の小葉中心性肝細胞肥大がみられた。この肝細胞肥大は、一般的には異物に対する肝臓の適応反応であることが知られており、検体による直接的な肝細胞毒性ではないと考えられた。さらに、この変化は一般的に回復性があると考えられている。肝細胞の好塩基性化(軽度～中程度)は、最終屠殺時の生存動物において雄の60及び300mg/kg/日群で対照群に比較して高頻度に見られた。雌に対する影響はみられなかった。以下の表に小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞の好塩基性化の発生数及び程度を示す。

肝臓においてみられた検体投与に関連する非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
検査時期	所見のグレード								
小葉中心性肝細胞肥大									
衛星群 (3ヶ月)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発生数	0 (0)	0 (0)	2 (20)	9 (90)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	軽微 軽度	0 0	0 0	2 0	4 5	0 0	0 0	0 0	0 0
衛星群 (12ヶ月)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発生数	0 (0)	0 (0)	4 (40)	8 (80)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0 (0)
	軽微 軽度	0 0	0 0	4 0	4 4	0 0	0 0	2 0	0 0
死亡・切迫屠殺	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
	発生数	0 (0)	0 (0)	11 (30)	10 (31)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
	軽微 軽度	0 0	0 0	4 7	0 10	0 0	0 0	0 0	1 1
最終屠殺	検査動物数	12	27	23	28	20	25	26	27
	発生数	0 (0)	0 (0)	3 (13)	22 (79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (41)
	軽微 軽度 中程度	0 0 0	0 0 0	2 1 0	2 19 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	4 6 1
	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	発生数	0 (0)	0 (0)	20 (25)	49 (61)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	13 (16)
	軽微 軽度 中程度	0 0 0	0 0 0	12 8 0	10 38 1	0 0 0	0 0 0	2 0 0	5 7 1

( )内の数値は申請者が算出した発生割合(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肝臓においてみられた検体投与に関連する非腫瘍性病変(続き)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
検査時期	所見のグレード								
肝細胞の好塩基性化									
衛星群 (3ヶ月)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発生数	0	0	0	0	0	0	0	0
衛星群 (12ヶ月)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発生数	2 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (40)	0 (0)	1 (10)	2 (20)	0 (0)
	軽微	2	0	0	3	0	1	2	0
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
死亡・切迫屠殺	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
	発生数	4 (8)	2 (6)	3 (8)	4 (13)	11 (28)	11 (31)	4 (12)	7 (21)
	軽微	4	0	1	3	4	3	2	4
	軽度 中程度	0 0	2 0	2 0	0 1	6 1	8 0	2 0	3 0
最終屠殺	検査動物数	12	27	23	28	20	25	26	27
	発生数	3 (25)	7 (26)	12 (52)	12 (43)	8 (40)	9 (36)	10 (38)	11 (41)
	軽微	2	6	7	5	5	7	5	4
	軽度 中程度	1 0	1 0	5 0	7 0	1 2	1 1	5 0	6 1
全動物	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	発生数	9 (11)	9 (11)	15 (19)	20 (25)	19 (24)	21 (26)	16 (20)	18 (23)
	軽微	8	6	8	11	9	11	9	8
	軽度 中程度	1 0	3 0	7 0	8 1	7 3	9 1	7 0	9 1

( )内の数値は申請者が算出した発生割合(%)を示す。

骨過形成、リンパ節及び脾臓におけるリンパ様細胞の枯渇/萎縮、種々の組織におけるうつ血、鼻甲介ならびに精囊における変化の発生頻度には、統計学的有意差が認められたが、リンパ様細胞の枯渇/萎縮は、通常老齢動物に良くみられる所見であり、ストレス及び体重低下でもみられる非特異的反応であるため、検体投与によるものではないと考えられた。その他の組織にみられた所見は、死亡または瀕死状態で安楽死させたラットにみられる一般的な所見であり、検体投与に関連して生じたものではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。対照群に比べて統計学的に有意に増減した腫瘍性病変を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
全 動 物 <sup>1)</sup>	下垂体	検査動物数	68	43	42	66	70	55	52	69
		前葉:腺腫(B)	24 (35)	16 (37)	19 (45)	27 (41)	34 (49)	35 (64)	↑37 (71)	22 (32)
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	70	46	42	70
		子宮内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	4 (6)	↑8 (17)	2 (5)	4 (6)

( )内の数値は申請者が算出した発生割合(%)を示す。

Fisherの直接確率検定 ↑:  $p < 0.05$ , -: 該当無し、(B): 原発性良性腫瘍

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

いずれの腫瘍性病変も対照群と検体投与群の発生頻度は同程度であり、散発的な発生であった。一部の腫瘍性病変で統計学的に有意な増加が認められているが、用量相関性がなく検体投与の影響ではないと考えられ、検体投与によって腫瘍発生の増加及び早期化を示さないと判断された。

以上の結果から、本剤のラットに対する24ヶ月間強制経口投与による反復投与毒性/発がん性試験における影響は、雌の300/200mg/kg/日群において認められた体重増加抑制、60mg/kg/日以上投与群において認められた小葉中心性肝細胞肥大および同群の雄に認められた肝細胞の好塩基性化であった。30mg/kg/日の投与群に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、投与開始23ヶ月後に雄の対照群の生存率がガイドラインで規定された25%をわずかに下回った。そのため、全群の雄の最終解剖を予定より6週間早く実施した。本試験の23ヶ月後の雄の生存率22%は、本試験施設における同系統のラットを用いた混餌投与毒性試験の24ヶ月後の生存率の範囲内であった。また、23ヶ月と24ヶ月は非常に近接しており、23ヶ月時点で検出できなかった投与に関連した腫瘍が24ヶ月後に検出されるとは考えられなかった。以上のことから、本試験は妥当であったと考えられた。

従って、本試験における無毒性量(NOEL)は、雌雄で30mg/kg/日であると判断される。  
また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1-1. 統計学的に有意な出現頻度を示した非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
最 終 屠 殺	肝臓	検査動物数	12	27	23	28	20	25	26	27
		小葉中心性肝細胞 肥大	0 (0)	0 (0)	3 (13)	↑ 22 (79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	↑ 11 (41)
全 動 物 <sup>1)</sup>	下顎リン パ節	検査動物数	80	33	37	80	78	36	33	79
		リンパ球細胞枯渇/ 萎縮	2 (3)	0 (0)	↑ 5 (14)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	3 (9)	4 (5)
	腸管膜リ ンパ節	検査動物数	80	33	35	78	78	34	33	79
		リンパ球細胞枯渇/ 萎縮	8 (10)	7 (21)	6 (17)	5 (6)	5 (6)	↑ 8 (24)	↑ 8 (24)	8 (10)
	胸骨骨髓	検査動物数	79	33	37	79	80	35	34	80
		うっ血/出血	33 (42)	23 (70)	25 (68)	23 (29)	17 (21)	17 (49)	↑ 25 (74)	16 (20)
	胸腺	検査動物数	80	33	38	80	79	34	33	80
		うっ血	35 (44)	23 (70)	24 (63)	20 (25)	14 (18)	↑ 15 (44)	↑ 17 (51)	12 (15)
	胃	検査動物数	80	34	36	80	80	37	36	80
		うっ血	14 (18)	7 (21)	↑ 21 (58)	7 (9)	7 (9)	6 (16)	8 (22)	6 (8)
	肝臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		小葉中心性肝細胞 肥大	0 (0)	0 (0)	↑ 20 (25)	↑ 49 (61)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	↑ 13 (16)
		肝細胞好塩基性化	9 (11)	9 (11)	15 (19)	↑ 20 (25)	19 (24)	21 (26)	16 (20)	18 (23)
	脾臓	検査動物数	80	40	41	80	80	36	35	80
		うっ血	8 (10)	10 (25)	↑ 13 (32)	12 (15)	3 (4)	0 (0)	1 (3)	2 (3)
		リンパ球細胞枯渇/ 萎縮	6 (8)	0 (0)	6 (15)	5 (6)	8 (10)	8 (22)	↑ 9 (26)	13 (16)
	精囊	検査動物数	80	34	38	80	-	-	-	-
		分泌物減少	6 (8)	2 (6)	↑ 9 (24)	8 (10)	-	-	-	-

( )内の数値は申請者が算出した発生割合(%)を示す。

Fisher の直接確率検定 ↑:  $p < 0.05$ , -: 該当無し

1) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1-2. 統計学的に有意な出現頻度を示した非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
全 動 物 <sup>1)</sup>	凝固腺	検査動物数	73	29	34	71	-	-	-	-
		分泌物の減少	7 (10)	1 (3)	↑9 (26)	5 (7)	-	-	-	-
	膺	検査動物数	-	-	-	-	77	36	35	79
		うっ血	-	-	-	-	1 (1)	1 (3)	↑6 (17)	0 (0)
	脳	検査動物数	80	33	37	80	80	35	34	80
		うっ血	27 (34)	19 (58)	22 (59)	17 (21)	14 (18)	13 (37)	↑20 (59)	12 (15)
	眼	検査動物数	78	33	38	80	80	36	35	79
		うっ血	8 (10)	1 (3)	4 (11)	5 (6)	5 (6)	2 (6)	↑7 (20)	2 (3)
	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鼻腔:炎症性細胞/ 細胞残屑	11 (14)	0 (0)	2 (5)	6 (8)	5 (6)	6 (17)	↑7 (21)	6 (8)
		鼻涙管:内腔- 炎症性細胞/剥離	2 (3)	1 (3)	2 (5)	2 (3)	3 (4)	1 (3)	↑6 (18)	3 (4)
	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鼻腔:炎症性細胞/ 細胞残屑	6 (8)	0 (0)	3 (8)	5 (6)	3 (4)	↑8 (23)	↑6 (18)	3 (4)
	四肢	検査動物数	11	15	20	9	9	7	8	9
骨過形成		0 (0)	↑8 (53)	↑7 (35)	1 (11)	1 (11)	1 (14)	3 (38)	3 (33)	

( )内の数値は申請者が算出した発生割合(%)を示す。

Fisherの直接確率検定 ↑: p<0.05、-: 該当無し

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-1. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
衛星 群	乳腺	検査動物数	10	0	0	10	10	4	2	10
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	1
	甲状腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		C細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	10	1	0	10
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	下垂体	検査動物数	9	0	0	10	10	1	1	10
前葉:腺腫(B)		0	0	0	1	1	0	1	0	
死亡・ 切迫屠殺	乳腺	検査動物数	48	33	34	32	40	33	33	32
		腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	15	10	5	10
		腺癌(M)	0	0	0	0	8	8	0	4
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	検査動物数	48	33	35	31	40	33	33	32
		扁平上皮/皮脂腺細胞乳 頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		毛基質腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	2	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮/皮脂腺細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	1	2	0	0	3	0	1	0
		粘液肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

-: 該当無し、(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-2. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
死亡・ 切迫屠殺	リンパ節 ／網内系	検査動物数	3	1	2	1	1	2	1	1
		悪性リンパ腫(M)	2	0	1	0	0	2	0	0
		組織球性肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	1
	骨	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		心内膜シュワン細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	48	33	37	31	40	34	34	33
		濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0
		C細胞腺腫(B)	3	0	5	0	3	2	2	3
	上皮小体	検査動物数	44	32	36	29	38	32	33	30
		腺腫(B)	2	0	1	2	1	1	1	0
	空腸	検査動物数	40	26	27	23	37	31	30	28
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	48	32	37	32	40	35	34	32
		腺房細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫(B)	0	1	1	1	0	1	1	0
		膵島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	検査動物数	48	33	37	30	40	35	34	33
皮質:腺腫(B)		0	0	0	1	0	1	0	0	
髓質:良性腫瘍(B)		4	4	3	2	1	0	0	2	
皮質:癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
髓質:悪性腫瘍(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	検査動物数	48	33	36	32	40	35	33	33	
	尿路上皮(移行上皮)乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B):原発性良性腫瘍、(M):原発性悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-3. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
死亡・ 切迫屠殺	精巣	検査動物数	48	33	34	32	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	0	1	1	1	-	-	-	-
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	40	35	34	33
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	4	2	1	0
		顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	脳	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		悪性膠腫(M)	2	0	2	0	1	0	0	1
		悪性稀突起膠腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		髄膜肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	47	33	37	30	40	35	33	32
		前葉:腺腫(B)	17	8	14	14	19	19	20	12
		前葉:癌(M)	0	0	0	0	3	1	3	0
	骨格筋	検査動物数	48	32	35	32	38	34	33	33
		悪性シュワン細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色脂肪腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻/鼻甲	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32
	介切片1	歯槽:線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻/鼻甲	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32
	介切片3	鼻涙管:扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
耳	検査動物数	5	1	2	2	5	3	1	2	
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

-:該当無し、(B):原発性良性腫瘍、(M):原発性悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-4. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
死亡 ・ 切迫 屠殺	縦隔組織	検査動物数	6	0	5	4	3	5	3	2
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	検査動物数	2	1	7	5	2	4	3	1
		角化棘細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ジンバル 腺	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
最終 屠殺	皮膚	検査動物数	12	13	6	28	20	18	14	27
		扁平上皮/皮脂腺細胞乳 頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	1	0	2	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	2	0	1	0	1	1	0
		脂肪腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	1
		神経線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	2	1
	乳腺	検査動物数	12	2	0	28	20	18	15	27
		腺腫(B)	0	0	0	0	2	1	0	0
		線維腺腫(B)	0	1	0	0	15	12	10	9
		腺癌(M)	0	0	0	0	8	8	7	2
	リンパ/ 網内系	検査動物数	1	0	0	0	1	0	1	2
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	唾液腺	検査動物数	12	1	0	28	20	0	0	27
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-5. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
	骨	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査動物数	12	27	22	28	20	25	26	27
		細気管支/肺胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	12	0	0	28	20	1	0	27
		濾胞細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1
		C細胞腺腫(B)	0	0	0	5	5	0	0	5
	上皮小 体	C細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	11	0	0	26	20	1	0	25
	空腸	腺腫(B)	0	0	0	1	2	0	0	1
		検査動物数	12	0	0	28	20	0	2	27
	最終 屠殺	肝臓	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1
検査動物数			12	27	23	28	20	25	26	27
肝細胞腺腫(B)			0	1	0	0	1	0	1	1
膵臓		肝細胞癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		胆管:癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	11	1	0	28	20	1	0	27
脾臓		膵島細胞腺腫(B)	1	1	0	1	1	0	0	0
		膵島細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
副腎		検査動物数	12	6	4	28	20	1	1	27
		血管肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
副腎		検査動物数	12	7	4	27	20	7	11	27
		皮質:腺腫(B)	0	0	1	1	2	2	1	0
	髓質:良性腫瘍(B)	7	3	1	4	0	0	0	0	
		皮質:癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	

(B):原発性良性腫瘍、(M):原発性悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-6. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
最終 屠殺	精巣	検査動物数	12	1	0	28	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	2	1	0	1	-	-	-	-
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	20	10	8	27
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	5	1	4
	下垂体	検査動物数	12	10	5	26	20	19	18	27
		前葉:腺腫(B)	7	8	5	12	14	16	16	10
		中間部:腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		前葉:癌(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	耳	検査動物数	0	0	0	1	3	0	4	5
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ジンバル 腺	検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
全 動物 1)	皮膚	検査動物数	70	46	42	69	70	55	51	69
		扁平上皮/皮脂腺細胞乳 頭腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		毛基質腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	2	1	0	2	0	1	0	0
		線維腫(B)	0	2	0	1	0	1	1	0
		脂肪腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	1
		神経線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		扁平上皮/皮脂腺細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	1	2	0	1	4	0	3	1
		粘液肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

一: 該当無し、(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

1) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-7. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
全 動 物 <sup>1)</sup>	乳腺	検査動物数	70	35	34	70	70	55	50	69
		腺腫(B)	0	0	0	0	3	1	0	0
		線維腺腫(B)	0	1	0	0	30	22	16	19
		腺癌(M)	0	0	0	0	17	17	7	7
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ/ 網内系	検査動物数	4	1	2	1	2	2	2	3
		悪性リンパ腫(M)	2	0	1	0	0	2	0	0
		組織球性肉腫(M)	1	0	1	0	1	0	1	1
	唾液腺	検査動物数	70	34	37	70	70	35	32	70
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	2
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査動物数	70	70	69	70	70	70	70	70
		細気管支/肺胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	70	33	37	70	70	35	34	70
		心内膜シュワン細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	70	33	37	69	70	35	34	70
		濾胞細胞腺腫(B)	1	1	0	1	0	1	0	1
		C細胞腺腫(B)	3	0	5	6	8	2	2	8
		C細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮小体	検査動物数	65	32	36	64	66	33	33	65
		腺腫(B)	2	0	1	3	3	1	1	1
	空腸	検査動物数	62	26	27	61	67	31	32	65
腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
平滑筋肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	

(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-8. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
全 動 物 1)	肝臓	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		肝細胞腺腫(B)	0	1	0	0	1	1	1	1
		肝細胞癌(M)	0	1	1	1	0	0	0	0
		胆管:癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	検査動物数	69	33	37	70	70	36	34	69
		腺房細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫(B)	1	2	1	2	1	1	1	0
		膵島細胞癌(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	検査動物数	70	40	41	70	70	36	35	70
		血管肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	70	40	41	67	70	43	45	70
		皮質:腺腫(B)	0	0	1	2	2	3	1	0
		髓質:良性腫瘍(B)	11	7	4	6	1	0	0	2
		皮質:癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		髓質:悪性腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	70	33	36	70	69	36	33	69
		尿路上皮(移行上皮)乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	70	34	34	70	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	2	2	1	2	-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	70	46	42	70	
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	4	↑8	2	4	
	顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	悪性シュワン細胞腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1	

Fisher の直接確率検定 ↑: p<0.05

-: 該当無し、(B):原発性良性腫瘍、(M):原発性悪性腫瘍

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-9. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
全 動 物 1)	脳	検査動物数	70	33	37	70	70	35	34	70
		悪性膠腫(M)	2	0	2	0	1	0	0	1
		悪性稀突起膠腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		髄膜肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	68	43	42	66	70	55	52	69
		前葉:腺腫(B)	24	16	19	27	34	35	↑37	22
		中間部:腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		前葉:癌(M)	0	0	0	0	5	1	3	0
	骨格筋	検査動物数	70	32	35	70	68	34	34	68
		悪性シュワン細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色脂肪腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻/鼻甲 介切片1	検査動物数	69	33	37	70	70	35	33	69
		歯槽:線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻/鼻甲 介切片3	検査動物数	69	33	37	70	70	35	33	69
		鼻涙管:扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	耳	検査動物数	5	2	2	3	8	3	6	8
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0
		神経稜腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	縦隔組織	検査動物数	6	0	6	5	4	5	3	3
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	検査動物数	4	8	11	11	2	4	3	2
		角化棘細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ジンバル 腺	検査動物数	0	1	0	0	0	1	1	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		癌肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定 ↑:  $p < 0.05$ , (B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-10. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見								
合計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
	腫瘍数	良性	52	37	33	54	93	83	69	67
		悪性	9	7	10	4	38	34	20	17
	腫瘍総数		61	44	43	58	131	117	89	84
	担腫瘍動物数	良性	36	29	26	39	50	45	45	39
		悪性	9	6	10	4	28	21	16	16
担腫瘍動物数		39	32	31	41	56	51	50	45	

[申請者注] 報告書では悪性腫瘍数に転移先部位における腫瘍も含まれているが、本抄録にはそれらを除く原発性悪性腫瘍のみを悪性腫瘍数として示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-1. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
衛星群 <sup>1)</sup>	皮膚	検査動物数	10	0	1	10	10	4	4	10
		減毛症	0	0	0	0	0	1	0	1
	下顎 リンパ節	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ洞拡張	4	0	0	2	1	0	0	3
		リンパ洞:遊離赤血球	1	0	0	2	0	0	0	1
		網内系細胞:赤血球貪食	1	0	0	1	0	0	0	1
		網内系細胞:褐色色素	1	0	0	0	0	0	0	1
		網内系細胞:過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球細胞過形成	6	0	0	6	4	0	0	3
		形質細胞過形成	8	0	0	8	9	0	0	7
		腸間膜 リンパ節	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0
	動脈周囲炎		0	0	0	1	0	0	0	1
	リンパ洞拡張		7	0	0	2	1	0	0	3
	リンパ洞:遊離赤血球		0	0	0	1	0	0	0	1
	網内系細胞:褐色色素		8	0	0	10	6	0	0	5
	リンパ球細胞過形成		1	0	0	1	0	0	0	1
	形質細胞過形成		0	0	0	0	1	0	0	0
	小肉芽腫		0	0	0	0	1	0	0	2
	胸骨骨髓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		細胞過多	0	0	0	2	0	0	0	0
		細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨髓線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿骨髓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		細胞過多	9	0	0	9	6	0	0	2
	胸腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		臓器欠損	1	0	0	0	0	0	0	1
		退縮/萎縮	8	0	0	10	10	0	0	8
		嚢胞	0	0	0	1	4	0	0	3

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-2. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
衛星 群 1)	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		内臓側胸膜/被膜:亜急性/慢性炎症	0	2	0	2	1	0	0	0
		内臓側胸膜/被膜:線維化	0	2	0	1	1	0	0	0
		うっ血	0	1	0	1	0	0	0	0
		出血	0	9	3	1	0	1	3	1
		網内系細胞:褐色色素	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管:鉱物沈着	2	1	2	3	3	0	2	1
		動脈:中膜肥大	1	2	1	2	0	0	0	1
		肺胞/肺胞内マクロファージ	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ細胞の凝集	1	0	0	1	2	0	0	0
	心臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		心筋:心筋症	3	0	0	0	2	0	0	1
	甲状腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		濾胞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球の凝集	1	0	0	0	0	0	0	0
		C細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢嚢遺残	5	0	0	4	7	0	0	6
	胃	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		背側限局性:浮腫	1	0	0	0	1	0	0	1
		背側限局性:扁平上皮細胞過形成	9	0	0	9	8	0	0	8
		背側限局性:扁平上皮過角化症	9	0	0	9	8	0	0	8
		背側限局性:複合炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
		前胃:扁平上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		前胃:過角化症	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺粘膜:腺拡張	4	0	0	3	6	0	0	5
	結腸	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		内腔:線虫	0	0	0	1	1	0	0	0
	直腸	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		内腔:線虫	3	0	0	2	2	0	0	3

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-3. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200	
	臓器	所見/検査動物数									
衛星 群 <sup>1)</sup>	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		出血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
		肝海綿状変性	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網内皮細胞/褐色色素	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		髄外造血	7	7	8	7	5	3	7	6	6
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	4	8	0	0	2	0	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪化/空胞化	7	0	5	4	7	1	1	4	4
		小葉中心性肝細胞空胞化	2	2	4	4	0	0	0	1	1
		びまん性肝細胞空胞化	4	5	4	4	1	7	5	4	4
		緊張性脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝細胞好塩基性化	2	0	0	4	0	1	2	0	0
		肝細胞壊死	0	1	1	0	0	1	1	0	0
		急性/亜急性炎症	0	1	1	0	0	1	0	0	0
		亜急性(慢性活動性)/慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	1	2	0	1	1	0	0	1	1
		繊維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆管: 拡張/嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
	胆管過形成/胆管周囲繊維化/ 胆管周囲炎症細胞浸潤	1	2	0	5	4	1	3	4	4	
	脾臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	10
		動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		網内系細胞: 褐色色素	6	0	0	2	1	0	0	0	0
		腺房細胞 肥大/低形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺房細胞 萎縮	3	0	0	1	0	0	0	1	1
		導管: 拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脾島: 亜急性/慢性 炎症	4	0	0	1	0	0	0	0	0
		脾島: 繊維化	3	0	0	4	0	0	0	0	0
リンパ球の凝集		1	0	0	2	0	0	0	1	1	
亜急性/慢性 炎症		1	0	0	0	0	0	0	0	0	

1) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-4. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
衛星 群 <sup>1)</sup>	脾臓	検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10
		髓外造血	10	1	0	10	9	0	0	10
		網内系細胞:褐色色素	10	1	0	10	9	0	0	10
		小肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		網内系細胞:褐色色素	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質:梗塞(癒痕化)	1	1	2	1	0	0	0	0
		皮質:リンパ球の凝集	1	0	0	3	0	1	0	0
		皮質/髓質境界部:尿細管拡張/囊胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質/髓質境界部:鉍物沈着	0	0	0	1	1	2	0	1
		皮質/髓質:尿細管上皮/網内系細胞 褐色色素	0	0	0	1	1	0	0	0
		髓質:管拡張	1	0	1	1	2	0	2	1
		髓質:鉍物沈着	1	0	0	3	2	4	2	4
		亜急性/慢性 間質性炎症/慢性腎炎	5	9	4	4	2	1	2	1
		亜急性(慢性進行性)/慢性腎盂炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		尿路上皮/尿路上皮下鉍物沈着	0	0	1	0	3	4	3	5
		尿路上皮/尿路上皮下:過形成	3	0	2	0	3	0	0	1
		腎盂:拡張	0	0	1	1	0	0	0	0
	腎盂:炎症細胞/細胞残屑	0	0	1	1	0	0	0	0	
	腎盂:鉍物沈着	1	1	1	0	2	2	1	0	
	副腎	検査動物数	10	0	0	10	10	1	10	10
		うっ血	0	0	0	0	2	0	0	3
		皮質:類洞拡張/囊胞/出血/血囊胞	1	0	0	0	7	0	0	1
皮質:細胞異常/変性		1	0	0	0	1	0	0	1	
皮質:球状帯小水疱		3	0	0	5	4	0	0	5	
皮質:球状帯肥大/低形成		1	0	0	2	0	0	0	2	

1) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-5. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
衛星 群 1)	副腎	検査動物数	10	0	0	10	10	1	10	10
		皮質:索状帯肥大/低形成	1	0	0	0	2	0	0	1
		皮質:索状帯空胞化	1	0	0	1	0	0	0	0
	精囊	検査動物数	10	0	1	10	-			
		分泌物の減少	0	0	1	0				
	凝固腺	検査動物数	10	0	1	8	-			
		分泌物の減少	0	0	1	0				
		分泌物の増加	0	0	0	1				
	卵巣	検査動物数	-				10	0	0	10
		嚢胞					1	0	0	0
	子宮	検査動物数	-				10	1	0	10
		頸部:内腔炎症細胞/細胞残屑					0	0	0	1
		頸部:上皮菲薄化					2	0	0	2
		頸部:粘膜扁平上皮細胞過形成					8	0	0	8
		頸部:粘膜上皮の角化					6	0	0	8
		内膜:拡張/嚢胞					7	0	0	7
		内膜:内腔炎症細胞/細胞残屑					0	0	0	1
		内膜/子宮内膜:扁平上皮化生					3	0	0	3
		内腔:拡張					6	1	0	3
		内腔:好酸性物質/炎症細胞/ 細胞残屑					0	0	0	1
		膣	検査動物数	-				10	0	0
	粘膜:上皮菲薄化						2	0	0	1
	粘膜:扁平上皮細胞過形成						7	0	0	8
	粘膜:上皮角化						7	0	0	7
	粘膜:上皮粘液/粘液変性細胞						0	0	0	2
	内腔:好酸性/粘液物質/炎症 細胞/細胞残屑						1	0	0	3
	眼	検査動物数	10	0	0	10	10	1	1	10
眼球癆		0	0	0	1	0	1	0	0	
眼球後部軟組織:出血		3	0	0	2	2	0	1	3	

-: 該当無し

1) 30及び60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-6. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
衛星 群 <sup>1)</sup>	眼	検査動物数	10	0	0	10	10	1	1	10
		眼球後部軟組織:急性/亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		鼻腔:好酸性物質	2	0	0	1	4	0	0	4
		鼻粘膜(鼻前庭):好酸性物質	0	0	0	1	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮杯細胞肥大/過形成	1	0	0	5	2	0	0	0
		鋤鼻器:内腔好酸性物質	8	0	0	8	6	0	0	8
		鋤鼻器:内腔炎症細胞/細胞残屑	1	0	0	0	0	0	0	0
		鋤鼻部:亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		鼻涙管:内腔好酸性/黄褐色物質	6	0	0	7	5	0	0	6
		鼻涙管:粘膜混在炎症細胞	5	0	0	2	0	0	0	0
		歯疾患	0	0	0	0	1	0	0	0
		鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0
	鼻腔:好酸性物質		2	0	0	2	5	0	0	7
	鼻粘膜(呼吸上皮):うっ血		1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻粘膜(呼吸上皮):上皮杯細胞肥大/過形成		0	0	0	0	1	0	0	0
	鼻粘膜(呼吸上皮/嗅上皮接合部):腺拡張		4	0	0	2	3	0	0	2
	鋤鼻器:内腔好酸性物質		7	0	0	8	6	0	0	8
	鋤鼻器:内腔炎症細胞/細胞残屑		0	0	0	1	1	0	0	0
鼻涙管:内腔好酸性/黄褐色物質	8		0	0	8	6	0	0	5	
鼻涙管:粘膜混在炎症細胞	9		0	0	8	7	0	0	8	

1) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-7. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
衛星 群 <sup>1)</sup>	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		鼻涙管:ケラチン化嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		歯疾患	0	0	0	0	1	0	0	0
	四肢	検査動物数	1	0	1	0	0	0	0	0
		亜急性/慢性炎症	1	0	1	0	0	0	0	0
切迫 屠殺 ・ 途中 死亡	皮膚	検査動物数	48	33	35	31	40	33	33	32
		うっ血	2	0	2	2	1	1	0	2
		浮腫	0	0	0	0	1	1	0	1
		出血	0	0	0	0	0	1	0	1
		血嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1
		表面:炎症細胞/細胞残屑	1	0	2	2	5	3	1	2
		減毛症	6	5	8	7	21	18	13	12
		上皮細胞過形成	1	1	2	2	4	1	0	2
		角化亢進	1	1	3	1	3	1	0	2
		角化嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	0	0	0	1	1	1	2
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	2
		急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	2
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	1	0	0	0	0	0	1	0
		亜急性/慢性炎症	0	0	2	0	5	3	2	3
		線維化	1	1	0	0	1	1	0	0
		細菌集合体	1	0	0	0	0	0	0	1
		下顎 リンパ節	検査動物数	48	32	37	32	39	35	32
	うっ血		34	27	30	23	19	18	18	11
	リンパ洞拡張		15	6	9	8	11	6	7	7
リンパ洞:遊離赤血球	3		0	3	2	6	3	3	6	
網内系細胞:赤血球貪食	0		0	1	0	0	0	0	1	
網内系細胞:褐色色素	2		1	0	3	4	2	4	3	
	網内系細胞:過形成	2	2	2	3	5	9	6	10	

1) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部のみを検査対象とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-8. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	下顎 リンパ節	検査動物数	48	32	37	32	39	35	32	32
		リンパ球細胞過形成	12	8	8	5	5	9	5	4
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	2	0	5	3	1	0	3	4
		形質細胞過形成	42	29	30	27	38	27	29	27
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	0	0	1	0	0	1	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	48	32	35	31	39	34	33	32
		うっ血	21	15	20	15	12	7	12	10
		リンパ洞拡張	11	8	11	7	14	10	6	5
		リンパ洞:遊離赤血球	3	2	4	2	5	2	2	3
		網内系細胞:褐色色素	27	18	17	20	28	23	25	15
		網内系細胞:過形成	5	5	1	4	6	7	8	7
		リンパ球細胞過形成	6	2	2	1	4	2	3	1
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	8	7	6	5	3	8	8	8
		形質細胞過形成	1	2	2	3	5	2	5	2
		小肉芽腫	3	1	1	0	3	0	0	2
		線維化	1	1	0	0	0	0	0	0
	胸骨骨髓	検査動物数	47	33	37	31	40	35	34	33
		うっ血/出血	31	23	25	19	16	17	25	15
		細胞過多	6	7	5	6	5	8	4	8
		細胞過形成	5	2	1	5	7	3	9	7
	大腿骨髓	検査動物数	48	30	36	32	39	32	34	32
		うっ血/出血	35	18	24	18	19	13	20	14
		細胞過多	32	20	26	24	22	23	24	24
		骨髓線維化	0	0	1	0	0	0	0	1
	胸腺	検査動物数	48	33	37	32	39	34	33	33
		臓器欠損	4	4	5	3	2	2	6	7
		うっ血	35	23	24	20	14	15	17	11
		浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	3	3	0	0	0	1	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-9. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	胸腺	検査動物数	48	33	37	32	39	34	33	33
		退縮/萎縮	38	25	28	28	35	31	25	26
		リンパ球細胞過形成	0	0	0	0	1	0	1	0
		嚢胞	2	0	1	0	10	13	11	6
		壊死	0	0	0	0	0	1	1	0
		急性/亜急性 炎症	0	0	0	0	0	1	1	0
		肉芽性炎症/肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		鈣物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		細菌集合体	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		内臓側胸膜/被膜:急性/亜急性 炎症	0	0	3	1	0	1	2	1
		内臓側胸膜/被膜:亜急性/慢性 炎症	2	0	3	0	2	3	1	0
		内臓側胸膜/被膜:肉芽組織	0	0	1	0	0	0	0	0
		内臓側胸膜/被膜:線維化	3	2	9	2	5	4	2	1
		内臓側胸膜/被膜:中皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		内臓側胸膜/被膜:細菌集合体	0	0	1	1	0	1	1	0
		うっ血	41	29	36	29	23	20	24	18
		浮腫	1	2	0	7	5	2	4	2
		出血	4	4	4	4	3	1	0	2
		網内系細胞:褐色色素	2	0	0	2	0	0	0	0
		血管:鈣物沈着	17	11	13	13	11	4	5	3
		動脈:中膜肥大	10	6	10	8	7	1	4	6
		白血球増加	0	1	2	0	0	1	0	0
		肺泡/肺胞内マクロファージ	48	33	37	32	40	35	34	33
		間質:骨性化生	1	0	0	0	0	0	1	1
		リンパ細胞の凝集	2	1	4	0	0	1	2	0
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		急性/亜急性炎症	0	0	3	2	1	1	2	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-10. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	肺	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		亜急性/慢性炎症	4	1	0	0	6	7	2	4
		小肉芽性/肉芽性炎症	0	1	1	1	4	1	1	1
		気管支/肺胞過形成	0	1	0	1	1	0	0	1
		気管支/拡張	0	0	0	0	0	0	1	1
		気管支内腔:炎症細胞/細胞残 屑	0	0	0	0	0	0	1	1
	心臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		うっ血	28	16	27	19	17	17	18	14
		血管:鈣物沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
		心房:血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		心房心室弁:血栓	0	0	2	0	0	0	0	0
		右心室:血栓	0	1	0	0	0	0	0	0
		心外膜:急性/亜急性炎症	0	0	1	1	0	0	1	1
		心外膜:亜急性/慢性炎症	1	0	1	0	2	2	1	0
		心外膜:線維化	1	0	3	0	4	0	0	0
		心外膜:肉芽組織	0	0	1	0	0	0	0	0
		心筋:心筋症	26	16	24	18	12	12	14	9
		心筋:急性/亜急性炎症	0	0	2	2	0	0	1	0
		心筋:化膿性/慢性化膿性炎症 /膿瘍/慢性膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋:亜急性/慢性炎症	1	1	0	0	1	2	0	0
		心筋:線維化	0	1	0	0	1	0	0	0
		心筋:鈣物沈着	0	1	0	0	0	1	0	0
		心内膜:肉芽性炎症/肉芽	0	0	0	0	1	0	0	0
		細菌集合体	0	1	4	2	0	0	1	0
	腱索:骨化生	0	0	0	0	0	0	1	0	
	甲状腺	検査動物数	48	33	37	31	40	34	34	33
		うっ血	41	23	31	23	17	10	18	19
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞上皮囊腫	0	0	0	0	1	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-11. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	甲状腺	検査動物数	48	33	37	31	40	34	34	33
		濾胞拡張	2	0	0	1	0	3	0	1
		リンパ球の凝集	1	2	0	1	2	1	0	0
		急性/亜急性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		亜急性/慢性炎症	0	0	1	0	1	1	1	0
		線維化	0	0	1	0	0	2	1	0
		C細胞過形成	2	2	1	1	3	5	1	2
		嚢嚢遺残	22	12	21	14	22	17	17	17
		異所性胸腺	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数	48	33	36	32	40	35	34	33
		血管: 鈣物沈着	0	0	0	1	0	1	0	0
		うっ血	13	7	11	7	7	6	8	5
		背側限局性: 浮腫	0	0	0	0	1	1	0	0
		背側限局性: 扁平上皮細胞過形成	40	27	26	21	36	27	28	25
		背側限局性: 上皮過角化症	39	27	26	20	36	26	28	25
		背側限局性: 角化嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		背側限局性: 複合炎症細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0
		前胃: 浮腫	1	0	0	0	1	1	0	0
		前胃: 上皮潰瘍	0	1	0	0	1	0	0	0
		前胃: 壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		前胃: 急性/亜急性炎症	0	1	0	0	2	0	0	0
		前胃: 亜急性/慢性炎症	3	0	0	0	1	1	0	0
		前胃: 基底細胞過形成	2	0	0	0	0	1	0	0
		前胃: 扁平上皮細胞過形成	6	1	1	1	2	1	1	1
		前胃: 過角化症	6	1	1	3	2	1	1	1
		前胃: 肉芽組織	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺粘膜: 腺拡張	19	9	9	9	18	12	11	7
		腺粘膜: 鈣物沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
		腺粘膜: 上皮びらん	1	0	1	0	0	3	1	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-12. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	胃	検査動物数	48	33	36	32	40	35	34	33
		腺粘膜: 亜急性/慢性炎症	0	0	1	0	0	1	0	0
		腺粘膜: 褐色色素	1	0	1	0	0	3	0	0
		筋: 鈣物沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
	十二指 腸	検査動物数	46	29	34	31	40	34	33	32
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	40	26	27	23	37	31	30	28
		うっ血	1	0	0	1	0	0	0	0
	回腸	検査動物数	45	32	36	31	38	30	32	32
		好酸性浸潤物	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 鈣物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		パイエル板: 過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査動物数	46	32	35	32	39	34	33	33
		うっ血	2	1	0	0	0	1	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	1	0
	盲腸	検査動物数	46	32	35	32	39	34	33	33
		粘膜: 浮腫	1	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 出血	1	0	0	0	0	1	0	0
		粘膜: 上皮びらん	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 急性/亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	検査動物数	48	33	37	32	40	34	33	33
		うっ血	1	0	1	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	1	0
		内腔: 線虫	3	2	1	0	0	3	1	1
直腸	検査動物数	48	33	37	32	40	35	33	33	
	うっ血	1	0	0	1	0	0	1	0	
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
	好酸性浸潤物	1	0	0	0	0	0	0	0	
	内腔: 線虫	3	2	2	3	3	3	2	2	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-13. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 層 殺 ・ 途 中 死 亡	肝臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		腹膜/皮膜:亜急性(慢性活動性)/慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		腹膜/皮膜:線維化	1	0	1	0	0	1	0	1
		うっ血	41	26	33	27	25	21	21	20
		出血	2	0	1	0	1	0	0	1
		白血球増加	0	0	2	0	1	2	1	0
		肝海綿状変性	1	1	1	4	0	1	0	0
		肝ペリオシス	2	1	0	0	0	1	0	2
		シノソイド拡張	3	0	1	0	5	3	1	0
		細網内皮細胞/褐色色素	0	0	0	2	0	0	1	2
		髄外造血	11	11	7	9	15	13	9	9
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	11	10	0	0	0	2
		門脈周囲性肝細胞肥大	1	0	1	0	2	0	0	0
		再生性肝細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪化/空胞化	8	4	1	4	7	8	4	3
		小葉中心性肝細胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞空胞化	2	2	1	1	0	0	0	0
		びまん性肝細胞空胞化	8	6	7	4	5	2	5	4
		緊張性脂肪化	1	0	0	0	2	0	2	1
		肝細胞好塩基性化	4	2	3	4	11	11	4	7
		肝細胞好酸性化	0	2	0	0	0	1	1	0
		明細胞性肝細胞変化	1	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞壊死	2	1	2	3	1	3	1	4
		小葉中心性肝細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
	急性/亜急性炎症	1	1	2	3	1	1	1	3	
	小肉芽腫	1	0	0	2	0	1	1	0	
	繊維化	1	0	0	1	0	0	0	0	
	胆管:拡張/嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0	
	胆管過形成/胆管周囲繊維化/ 胆管周囲炎症細胞浸潤	18	10	10	9	12	16	8	10	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-14. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	脾臓	検査動物数	48	32	37	32	40	35	34	32
		うっ血	32	23	24	20	16	14	16	11
		浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		動脈周囲炎	1	1	2	2	1	2	2	0
		血管: 鈣物沈着	0	0	0	1	0	1	0	0
		動脈: 中膜肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		網内系細胞: 褐色色素	22	14	9	10	1	0	1	1
		腺房細胞 萎縮	8	1	2	5	6	0	4	2
		腺房細胞 : チモーゲン顆粒欠 乏	11	6	11	5	9	4	5	8
		導管: 拡張	3	0	0	0	0	0	0	0
		脾島細胞過形成	2	2	2	3	1	0	1	0
		脾島: 亜急性/慢性 炎症	1	1	0	1	0	0	0	0
		脾島: 線維化	4	3	3	2	0	0	0	0
		リンパ球の凝集	1	3	1	2	6	1	2	2
		亜急性/慢性 炎症	0	1	0	3	0	0	0	0
	線維化	0	1	0	1	0	0	0	0	
	脾臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		内臓腹膜: 嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		内臓腹膜/皮膜: 線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	8	10	13	12	3	0	1	2
		髓外造血	43	33	32	29	39	33	29	25
		網内系細胞: 褐色色素	45	30	36	28	37	29	34	32
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	6	0	6	5	7	8	9	13
		リンパ球細胞過形成	3	0	0	1	2	0	0	0
		壊死	1	0	0	1	0	0	0	0
		急性/亜急性炎症	0	0	0	2	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		被膜: 線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	40	28	32	28	23	19	22	20

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-15. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	腎臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		網内系細胞:褐色色素	1	1	1	0	1	0	1	0
		血管:鉍物沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質:梗塞(瘢痕化)	0	0	1	2	1	0	0	0
		皮質:壊死	0	0	1	1	0	0	0	0
		皮質:リンパ球の凝集	2	3	0	0	2	1	2	1
		皮質:近位尿細管曲部上皮好 酸性/硝子滴	0	0	1	0	0	0	0	1
		皮質/髓質境界部:尿細管拡張 /囊胞	4	3	2	3	0	0	1	4
		皮質/髓質境界部:萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質/髓質境界部:鉍物沈着	1	1	1	2	2	5	2	4
		皮質/髓質:尿細管上皮/網内 系細胞 褐色色素	0	0	1	1	1	2	1	0
		髓質:管拡張	4	2	4	2	3	2	3	1
		髓質:鉍物沈着	3	1	2	1	4	5	4	4
		髓質:乳頭壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓質:急性/亜急性炎症	1	1	0	0	0	0	0	0
		亜急性/慢性 間質性炎症/慢 性腎炎	18	14	16	13	6	7	5	6
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	0	0	2	2	0	1	2	0
		亜急性/慢性炎症/線維化	0	0	0	0	1	0	1	0
		急性/亜急性腎盂炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	亜急性/慢性腎盂炎	0	0	2	2	0	0	3	0	
	尿路上皮/尿路上皮下鉍物沈 着	7	5	3	4	21	22	16	18	
	尿路上皮:過形成	11	6	7	7	13	15	12	11	
	腎盂:拡張	6	1	3	3	0	0	1	0	
	腎盂:炎症細胞/細胞残屑	1	1	3	2	2	0	1	1	
	腎盂:鉍物沈着	1	2	1	1	3	0	1	5	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-16. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	腎臓	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		細菌集合体	1	1	2	1	0	0	1	0
	副腎	検査動物数	48	33	37	30	40	35	34	33
		うっ血	32	23	28	20	35	28	31	24
		髓外造血	1	0	0	0	2	4	0	0
		白血球増加	0	0	1	0	1	0	0	0
		皮質:被膜内/外結節	1	0	0	0	0	0	0	1
		皮質:類洞拡張/囊胞/出血/血 囊胞	11	11	7	2	35	25	30	20
		皮質:囊胞	0	1	0	0	0	0	1	0
		皮質:細胞異常/変性	3	1	0	0	13	11	9	9
		皮質:球状帯小水疱	15	11	9	10	9	14	10	10
		皮質:球状帯肥大/低形成	4	0	0	1	1	1	2	1
		皮質:索状帯肥大/低形成	3	1	7	8	4	7	6	2
		皮質:索状帯空胞化	5	3	5	7	2	4	3	1
		皮質:網状帯空胞化	0	2	0	0	0	0	0	0
		皮質:壊死	2	0	1	0	2	0	2	2
		皮質:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	1	0	1	0
		皮質:線維化	0	0	0	0	0	0	1	2
		皮質:鈣物沈着	1	0	0	0	1	0	3	2
		皮質:萎縮	1	0	1	1	0	0	1	0
		髓質:好塩基性/過形成	4	1	1	2	0	2	0	1
		組織球増殖/褐色色素	1	0	0	0	0	0	0	0
	化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	
	細菌集落	0	0	1	0	0	1	0	0	
	精囊	検査動物数	48	33	37	32	-			
		分泌物の減少	6	2	8	7				
		分泌物の増加	2	0	1	0				
		急性/亜急性炎症	1	0	0	0				
亜急性/慢性炎症		0	0	0	1					

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-17. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	凝固腺	検査動物数	42	28	33	27	-			
		うっ血	4	3	5	6				
		分泌物の減少	6	1	8	4				
		分泌物の増加	0	0	1	0				
		亜急性/慢性炎症	0	0	0	1				
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	0	0	0	1				
	卵巢	検査動物数	-				39	35	34	33
		うっ血					15	9	11	10
		嚢胞					5	9	6	7
		間質過形成					20	17	16	17
		鈣物沈着					2	1	1	0
	子宮	検査動物数	-				40	35	34	33
		うっ血					6	4	6	2
		頸部: 内腔炎症細胞/細胞残屑					7	5	4	9
		頸部: 上皮菲薄化					20	26	25	19
		頸部: 粘膜扁平上皮細胞過形成					14	6	6	8
		頸部: 粘膜上皮の角化					10	6	4	7
		頸部: 角化嚢胞					1	0	0	0
		頸部: 間質過形成					0	1	0	0
		頸部: 急性/亜急性炎症					0	1	0	0
		内膜: 過形成/嚢胞状過形成					1	1	1	2
		内膜: 拡張/嚢胞					20	9	7	9
		内膜: 内腔炎症細胞/細胞残屑					1	0	0	0
		内膜/子宮内膜: 扁平上皮化生					0	2	2	3
		内腔: 拡張					8	6	2	3
		萎縮					0	0	0	3
		内腔: 好酸性物質/炎症細胞/ 細胞残屑					0	0	0	2

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-18. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切迫屠殺 途中死亡	膣	検査動物数	-				37	34	34	33
		うっ血					1	1	6	0
		粘膜:上皮菲薄化					19	23	24	21
		粘膜:扁平上皮細胞過形成					12	7	7	8
		粘膜:上皮角化					9	6	3	5
		粘膜:上皮粘液/粘液変性細胞					11	13	11	11
		内腔:好酸性/粘液物質/炎症細胞/細胞残屑					12	9	11	12
		急性/亜急性炎症					0	0	1	0
	脳	検査動物数	48	33	37	32	40	35	34	33
		うっ血	27	19	22	17	13	13	20	12
		出血	3	0	1	0	3	3	4	1
		格子細胞:褐色色素	0	0	0	0	0	1	1	0
		血管:血栓	0	0	0	0	0	1	1	0
		脳室:拡張	11	3	7	6	17	11	18	5
		視床下部:圧迫	10	3	3	4	17	11	16	7
		髄膜:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍物沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		細菌集落	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼	検査動物数	46	33	37	32	40	34	33	32
		うっ血	8	1	4	5	5	2	7	2
		角膜:表面炎症細胞/細胞残屑	0	1	0	0	0	0	0	0
		角膜:上皮空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
		角膜:扁平上皮空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
		角膜:血管新生	0	2	0	1	2	1	3	0
		角膜:好中球浸潤	2	2	0	0	1	0	1	2
		角膜:急性/亜急性炎症	0	1	0	1	1	1	1	1
		角膜:扁平細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
		角膜:鉍物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-19. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200	
	臓器	所見/検査動物数									
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	眼	検査動物数	46	33	37	32	40	34	33	32	
		角膜:線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		前眼房:好酸性物質	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		前眼房:出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		前眼房:炎症細胞/細胞残屑	1	1	0	1	1	1	1	0	0
		虹彩:虹彩前癒着	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		虹彩/毛様体:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		後眼房:出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		水晶体:変性	1	2	0	0	0	0	0	0	1
		硝子体:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		網膜下出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脈絡膜:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		眼球癆	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		眼球後部軟組織:急性/亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		眼球後部軟組織:亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		眼球後部軟組織:石灰性肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	細菌集落	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	鼻/鼻甲	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32	
	介 切 片 1	鼻腔:好酸性物質	22	13	14	15	15	16	14	13	
		鼻腔:炎症細胞/細胞残屑	11	0	2	5	3	6	7	5	
		鼻腔:菌糸	0	0	0	1	0	0	0	0	
		鼻粘膜(鼻前庭):好酸性物質	4	1	2	2	2	4	1	1	
		鼻粘膜(呼吸上皮):うっ血	40	25	29	26	20	17	19	12	
		鼻粘膜(呼吸上皮):出血	0	0	0	0	0	0	0	1	
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮杯細胞肥大/過形成	24	14	23	16	21	22	14	14	
		鼻粘膜(呼吸上皮):腺拡張	1	1	1	0	0	0	0	0	
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮過形成	2	0	0	2	0	3	3	1	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-20. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200	
	臓器	所見/検査動物数									
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32	
		鼻粘膜(呼吸上皮):扁平上皮/ 扁平化生	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮びらん	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):急性/亜急 性炎症	0	0	0	0	1	0	1	1	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):亜急性/慢 性炎症	1	0	1	2	1	3	2	2	3
		鼻粘膜(呼吸上皮):線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):好酸性物 質	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		鋤鼻器:内腔好酸性物質	31	19	19	16	23	21	18	18	18
		鋤鼻器:内腔炎症細胞/細胞残 屑	1	0	0	0	1	1	1	1	3
		鋤鼻部:出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		鋤鼻部:腺拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		鋤鼻器:嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		鋤鼻部:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		鋤鼻部:亜急性/慢性炎症	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		中隔:変形	1	3	1	3	1	0	2	2	2
		鼻涙管:内腔好酸性/黄褐色物 質	31	23	22	18	20	15	19	15	15
		鼻涙管:内腔炎症細胞/剥離上 皮細胞/細胞残屑	2	1	2	1	3	1	6	1	1
		鼻涙管:粘膜混在炎症細胞	12	8	5	7	13	6	16	7	7
		鼻涙管:上皮過形成	1	0	0	0	1	1	1	1	1
	歯疾患	5	4	4	2	7	4	9	9	9	
鼻甲介骨:骨過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32		
	鼻腔:好酸性物質	28	21	15	15	20	17	14	18		
	鼻腔:炎症細胞/細胞残屑	6	0	3	5	2	8	6	2		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-21. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切 迫 屠 殺 ・ 途 中 死 亡	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32
		鼻腔:菌糸	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(鼻前庭):線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):うっ血	37	18	26	21	16	12	13	12
		鼻粘膜(呼吸上皮):出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮杯細胞肥大/過形成	3	3	3	4	7	5	3	4
		鼻粘膜(呼吸上皮):腺拡張	3	0	2	2	2	0	0	4
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮過形成	0	0	1	2	0	2	2	2
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮びらん	1	0	0	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):扁平上皮/扁平化生	0	0	0	1	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):亜急性/慢性炎症	2	1	2	1	0	2	4	2
		鼻粘膜(呼吸上皮):好酸性物質	0	0	0	1	0	1	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮原形質内の好酸性物質	1	0	0	0	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮/嗅上皮接合部):腺拡張	2	1	2	0	2	3	2	0
		鼻粘膜(嗅上皮):うっ血	30	12	21	21	11	8	12	10
		鼻粘膜(嗅上皮):好酸性物質	0	0	1	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(嗅上皮):上皮原形質内の好酸性物質	0	0	1	1	0	1	2	1
		鼻粘膜(嗅上皮):上皮変性/萎縮	0	1	0	0	0	1	0	0
	鋤鼻器:内腔好酸性物質	23	19	15	13	24	18	16	16	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-22. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
切迫 屠殺 途中 死亡	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	47	33	37	32	40	35	33	32
		鋤鼻器:内腔炎症細胞/細胞残 屑	1	1	1	0	0	2	3	2
		鋤鼻部:亜急性/慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		副鼻腔:好酸性物質	2	1	3	1	0	2	2	1
		副鼻腔:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	1	2	0	0
		下顎腺:拡張	0	1	1	0	1	0	1	0
		中隔:変形	1	3	1	3	0	0	0	2
		鼻涙管:内腔好酸性/黄褐色物 質	36	22	25	22	18	23	18	14
		鼻涙管:内腔炎症細胞/剥離上 皮細胞/細胞残屑	7	3	2	3	6	5	1	2
		鼻涙管:粘膜混在炎症細胞	38	26	25	21	33	16	19	17
		鼻涙管:上皮過形成	2	0	0	2	3	0	2	2
		鼻涙管:ケラチン化嚢胞	2	2	1	1	0	0	1	0
		歯疾患	5	4	4	2	6	5	7	8
	骨溶解	1	0	0	0	0	0	0	0	
	四肢	検査動物数	8	6	9	7	5	3	2	3
		浮腫	0	0	1	1	0	0	0	0
		慢性/潰瘍性足皮膚炎	7	4	7	7	4	3	1	2
骨過形成		0	4	2	1	1	0	1	1	
脂肪組織	検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	0	
	壊死	0	0	1	0	1	0	0	0	
	亜急性/慢性炎症	0	0	1	0	1	0	0	0	
	線維化	0	0	1	0	1	0	0	0	
最終 屠殺	皮膚	検査動物数	12	13	6	28	20	18	14	27
		うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0
		浮腫	0	0	0	0	0	1	2	0
		出血	0	0	0	0	0	0	1	0
		血嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		表面:炎症細胞/細胞残屑	0	1	0	2	3	3	1	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-23. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最 終 屠 殺	皮膚	検査動物数	12	13	6	28	20	18	14	27
		減毛症	3	6	2	4	10	5	6	6
		上皮細胞過形成	1	2	0	1	2	4	1	1
		角化亢進	1	1	0	0	2	2	0	1
		びらん/潰瘍	0	2	0	2	2	2	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		亜急性/慢性炎症	0	2	0	2	4	3	3	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	下顎 リンパ節	検査動物数	12	1	0	28	19	1	1	27
		リンパ洞拡張	2	1	0	13	3	0	1	5
		リンパ洞:遊離赤血球	0	0	0	4	2	0	1	4
		網内系細胞:褐色色素	0	0	0	6	3	0	0	2
		網内系細胞:過形成	1	0	0	1	3	0	0	0
		リンパ球細胞過形成	7	0	0	13	7	0	0	9
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		形質細胞過形成	12	1	0	27	18	1	1	26
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	12	1	0	27	19	0	0	27
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ洞拡張	9	1	0	20	12	0	0	13
		リンパ洞:遊離赤血球	2	1	0	3	1	0	0	1
		網内系細胞:褐色色素	9	1	0	19	15	0	0	22
		網内系細胞:過形成	3	0	0	1	2	0	0	3
		リンパ球過形成	0	0	0	1	1	0	0	2
		リンパ球枯渇/萎縮	0	0	0	0	2	0	0	0
		形質細胞過形成	3	0	0	1	2	0	0	1
		小肉芽腫	2	1	0	1	1	0	0	2
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸骨骨髓	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		うっ血/出血	1	0	0	3	1	0	0	1
		細胞過多	1	0	0	1	2	0	0	1
		細胞過形成	0	0	0	3	2	0	0	5



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-24. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	大腿骨髄	検査動物数	18	0	0	28	20	0	0	25
		うっ血/出血	0	0	0	3	1	0	0	1
		細胞過多	6	0	0	15	12	0	0	10
	胸腺	検査動物数	12	0	1	28	20	0	0	27
		臓器欠損	1	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		退縮/萎縮	11	0	1	27	19	0	0	27
		リンパ球過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞	0	0	1	1	7	0	0	15
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	1	0	1	0	0	0
		肺	検査動物数	12	27	22	28	20	25	26
	内臓側胸膜/被膜: 亜急性/慢性 炎症		0	0	0	0	1	0	0	0
	内臓側胸膜/被膜: 線維化		2	2	1	1	1	1	0	2
	うっ血		0	3	0	0	0	1	0	1
	浮腫		0	0	0	0	2	0	0	1
	出血		1	0	0	3	1	1	0	0
	網内系細胞: 褐色色素		1	1	0	3	0	1	0	0
	血管: 鉍物沈着		2	15	6	7	6	4	3	3
	動脈: 中膜肥大		5	9	6	4	2	2	3	3
	肺泡/肺胞内マクロファージ		12	27	22	28	20	25	26	27
	間質: 骨化生		0	1	0	0	0	2	0	0
	リンパ細胞の凝集		0	1	2	1	0	1	0	5
	急性/亜急性炎症		0	0	0	0	0	1	0	0
	化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍		0	0	0	0	0	0	1	1
	亜急性/慢性炎症		4	7	6	6	5	1	3	9
	小肉芽性/肉芽性炎症		2	2	1	0	3	2	1	2
	気管支/肺泡過形成	0	1	0	1	3	0	0	3	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-25. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	肺	検査動物数	12	27	22	28	20	25	26	27
		気管支/線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		心筋:心筋症	12	0	0	21	13	0	0	15
	甲状腺	検査動物数	12	0	0	28	20	1	0	27
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞上皮嚢腫	1	0	0	2	0	0	0	0
		濾胞拡張	3	0	0	2	3	0	0	1
		C細胞過形成	3	0	0	4	2	1	0	4
		嚢嚢遺残	5	0	0	9	16	0	0	10
	胃	検査動物数	12	1	0	28	20	1	2	27
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		背側限局性:浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		背側限局性:扁平上皮細胞過形成	10	1	0	23	18	1	0	27
		背側限局性:上皮過角化症	10	1	0	23	18	1	0	27
		前胃:基底細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺粘膜:腺拡張	10	1	0	19	15	1	1	21
		腺粘膜:上皮びらん	0	0	0	0	2	0	0	0
		腺粘膜:褐色色素	0	0	0	0	2	0	0	0
	空腸	検査動物数	12	0	0	28	20	0	2	27
		漿膜:嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		内腔:褐色物質	0	0	0	0	1	0	0	0
		パイエル板:リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸	検査動物数	12	0	0	28	20	1	1	27
		粘膜:亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		内腔:線虫	2	0	0	1	2	0	0	1
直腸	検査動物数	11	0	0	28	20	0	0	27	
	内腔:線虫	1	0	0	5	0	0	0	9	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-26. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	肝臓	検査動物数	12	27	23	28	20	25	26	27
		腹膜/皮膜:線維化	0	0	1	0	0	1	0	2
		うっ血	0	0	0	0	1	0	1	1
		出血	2	0	0	1	0	0	0	0
		白血球増加	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝海綿状変性	3	5	2	4	0	0	0	0
		肝ペリオシス	0	2	2	0	0	0	0	3
		シヌソイド拡張	1	3	6	6	8	6	4	8
		細網内皮細胞/褐色色素	0	0	1	0	1	0	0	0
		髄外造血	7	16	17	20	10	9	13	13
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	3	↑22	0	0	0	↑11
		門脈周囲性肝細胞肥大	0	0	0	0	1	1	1	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪化/空胞化	0	5	3	4	2	4	6	9
		小葉中心性肝細胞空胞化	1	0	2	3	0	0	1	0
		びまん性肝細胞空胞化	5	3	4	6	8	8	7	11
		緊張性脂肪化	1	1	3	3	2	0	2	3
		空胞化肝細胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞好塩基性化	3	7	12	12	8	9	10	11
		肝細胞好酸性化	1	4	1	3	1	2	2	2
		肝細胞壊死	3	0	0	1	3	2	2	1
	急性/亜急性炎症	3	0	0	1	1	1	1	0	
	小肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	繊維化	0	0	1	0	0	1	0	0	
	胆管:拡張/嚢胞	0	2	0	1	1	0	1	1	
	胆管過形成/胆管周囲繊維化/ 胆管周囲炎症細胞浸潤	8	18	14	10	11	17	12	14	
	脾臓	検査動物数	11	1	0	28	20	1	0	27
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		血嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
動脈周囲炎		0	0	0	0	2	0	0	0	

Fisher の正確検定、↑:p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-27. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	膵臓	検査動物数	11	1	0	28	20	1	0	27
		網内系細胞:褐色色素	3	0	0	9	1	0	0	0
		腺房細胞肥大/過形成	0	1	0	2	0	0	0	0
		腺房細胞 萎縮	1	0	0	6	3	0	0	5
		腺房細胞 :チモーゲン顆粒欠乏	0	0	0	0	1	0	0	0
		導管:拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		膵島細胞過形成	0	0	0	0	4	0	0	1
		膵島:線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球の凝集	2	0	0	1	3	0	0	4
	脾臓	検査動物数	12	6	4	28	20	1	1	27
		内臓腹膜/皮膜:線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄外造血	12	6	4	28	20	1	1	27
		網内系細胞:褐色色素	10	6	2	26	18	0	0	27
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	0
		壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		急性/亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	12	27	23	28	20	25	26	27
		網内系細胞:褐色色素	0	0	0	1	0	0	0	1
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質:梗塞治癒/治癒	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質:リンパ球の凝集	0	3	1	0	0	0	1	2
		皮質/髄質境界部:尿細管拡張 /嚢胞	3	0	2	3	0	1	1	0
		皮質/髄質境界部:鈣物沈着	1	1	0	3	2	1	0	2
		髄質:管拡張	0	3	0	1	1	1	2	0
		髄質:鈣物沈着	0	2	3	0	6	5	6	3
		髄質:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		亜急性/慢性 間質性炎症/慢 性腎炎	9	21	18	12	7	5	1	8
		亜急性/慢性炎症	0	0	0	1	0	1	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-28. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	腎臓	線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
		亜急性/慢性腎盂炎	1	0	0	0	2	0	0	0
		尿路上皮/尿路上皮下鉍物沈着	2	6	2	6	15	19	23	21
		尿路上皮:過形成	4	5	8	5	13	15	17	12
		腎盂:拡張	3	2	1	3	0	0	2	1
		腎盂:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	1	0	0	1
		腎盂:鉍物沈着	1	0	2	1	1	3	1	4
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨性化生	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	検査動物数	12	7	4	27	20	7	11	27
		うっ血	2	1	2	0	18	3	9	22
		白血球増加	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質:被膜内/外結節	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質:類洞拡張/嚢胞/出血/血 嚢胞	0	0	1	1	19	5	9	24
		皮質:細胞異常/変性	0	0	0	2	8	1	3	9
		皮質:球状帯小水疱	9	4	3	22	15	5	3	15
		皮質:球状帯肥大/低形成	1	1	0	0	0	0	0	0
		皮質:索状帯肥大/低形成	2	4	0	5	2	1	3	4
		皮質:索状帯空胞化	4	3	1	10	1	0	1	2
		皮質:壊死	0	1	0	0	0	3	0	0
		皮質:線維化	1	0	0	0	0	1	1	1
		皮質:鉍物沈着	0	0	0	0	0	2	1	0
		皮質:萎縮	0	1	1	0	1	2	1	1
		髓質:空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓質:鉍物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓質:好塩基性/過形成	3	1	2	3	0	0	0	0
	精嚢	検査動物数	12	1	0	28	-			
		分泌物の減少	0	0	0	1				
		分泌物の増加	0	1	0	1				

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-29. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	凝固腺	検査動物数	12	1	0	27	-			
		分泌物の減少	1	0	0	1				
		分泌物の増加	0	1	0	1				
		上皮:過形成	0	0	0	1				
		亜急性/慢性炎症	1	0	0	1				
	卵巢	検査動物数	-				20	5	10	27
		出血					0	0	1	0
		嚢胞					12	3	10	7
		間質過形成					15	4	4	13
		鈣物沈着					2	0	0	0
	子宮	検査動物数	-				20	10	8	27
		頸部:内腔炎症細胞/細胞残屑					6	0	1	1
		頸部:上皮菲薄化					12	2	2	9
		頸部:粘膜扁平上皮細胞過形成					6	1	3	12
		頸部:粘膜上皮の角化					4	0	0	4
		頸部:角化嚢胞					1	0	0	0
		頸部:間質過形成					1	2	1	0
		内膜:過形成/嚢胞状過形成					2	1	2	0
		内膜:拡張/嚢胞					12	5	4	13
		内膜:内腔炎症細胞/細胞残屑					0	0	0	1
		内膜/子宮内膜:扁平上皮化生					2	0	1	0
		内腔:拡張					4	2	3	9
		内腔:好酸性物質/炎症細胞/ 細胞残屑					1	0	0	0
	膺	検査動物数	-				20	1	1	26
		粘膜:上皮菲薄化					12	0	1	8
		粘膜:扁平上皮細胞過形成					6	0	0	11
		粘膜:上皮角化					5	0	0	6
		粘膜:上皮粘液/粘液変性細胞					14	0	1	16
		内腔:好酸性/粘液物質/炎症 細胞/細胞残屑					9	0	1	5

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-30. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最 終 屠 殺	脳	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0
		出血	0	0	0	0	2	0	0	0
		脳室: 拡張	0	0	0	1	1	0	0	2
		グリオース(神経膠症)	0	0	0	1	0	0	0	0
		視床下部: 圧迫	0	0	0	0	3	0	0	1
	眼	検査動物数	12	0	1	28	20	1	1	27
		角膜: 血管新生	0	0	0	0	0	0	1	0
		角膜: 好中球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		水晶体: 変性	1	0	0	1	0	0	0	0
		眼球癆	0	0	0	0	1	1	0	0
		眼球後部軟組織: 出血	2	0	0	2	1	0	0	2
		眼球後部軟組織: 急性/亜急性 炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		鼻腔: 好酸性物質	1	0	0	5	3	0	0	4
		鼻腔: 炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	1	2	0	0	1
		鼻粘膜(鼻前庭): 好酸性物質	2	0	0	4	1	0	0	1
		鼻粘膜(鼻前庭): 扁平上皮細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(鼻前庭): 亜急性/慢性 炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮): うっ血	1	0	0	4	4	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮): 上皮杯細胞肥大/過形成	12	0	0	16	17	0	0	16
		鼻粘膜(呼吸上皮): 上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮): 亜急性/慢性 炎症	0	0	0	0	2	0	0	0
		鋤鼻器: 内腔好酸性物質	10	0	0	22	14	0	0	20
		鋤鼻部: 亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-31. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		中隔:変形	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻涙管:内腔好酸性/黄褐色物質	7	0	0	20	12	0	0	12
		鼻涙管:内腔炎症細胞/剥離上皮細胞/細胞残屑	0	0	0	1	0	0	0	2
		鼻涙管:粘膜混在炎症細胞	6	0	0	6	7	0	0	7
		鼻涙管:上皮過形成	0	0	0	2	0	0	0	0
		歯疾患	0	0	0	1	3	0	0	2
		エナメル芽細胞:過形成/異形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		鼻腔:好酸性物質	3	0	0	0	6	0	0	7
		鼻腔:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	1	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):うっ血	1	0	0	4	2	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮杯細胞肥大/過形成	3	0	0	3	1	0	0	4
		鼻粘膜(呼吸上皮):腺拡張	2	0	0	5	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):好酸性物質	1	0	0	0	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮原形質内の好酸性物質	1	0	0	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮/嗅上皮接合部):腺拡張	1	0	0	3	0	0	0	4
		鼻粘膜(嗅上皮):うっ血	0	0	0	3	2	0	0	1
		鼻粘膜(嗅上皮):上皮原形質内の好酸性物質	0	0	0	1	3	0	0	0
鼻粘膜(嗅上皮):上皮変性/萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0		
鋤鼻器:内腔好酸性物質	11	0	0	17	16	0	0	23		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-32. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
最終 屠殺	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	12	0	0	28	20	0	0	27
		鋤鼻器: 内腔炎症細胞/細胞残 屑	0	0	0	1	0	0	0	1
		副鼻腔: 好酸性物質	0	0	0	0	1	0	0	1
		中隔: 変形	0	0	0	1	0	0	0	1
		鼻涙管: 内腔好酸性/黄褐色物 質	12	0	0	24	12	0	0	19
		鼻涙管: 内腔炎症細胞/剥離上 皮細胞/細胞残屑	0	0	0	3	2	0	0	2
		鼻涙管: 粘膜混在炎症細胞	10	0	0	28	16	0	0	22
		鼻涙管: 上皮過形成	0	0	0	3	1	0	0	0
		鼻涙管: ケラチン化嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		歯疾患	0	0	0	2	3	0	0	2
	四肢	検査動物数	2	9	10	2	4	4	6	6
慢性/潰瘍性足皮膚炎		2	7	10	2	4	4	5	6	
骨過形成		0	4	5	0	0	1	2	2	
全 動物 2)	皮膚	検査動物数	80	46	44	79	80	58	52	79
		うっ血	2	0	2	2	1	1	1	2
		浮腫	0	0	0	0	1	2	2	1
		出血	0	0	0	0	0	1	1	1
		血嚢胞	0	0	0	1	0	1	0	0
		表面: 炎症細胞/細胞残屑	1	1	3	4	8	6	2	2
		減毛症	9	11	10	11	31	24	19	19
		上皮細胞過形成	2	3	4	3	6	5	1	3
		角化亢進	2	2	5	1	5	3	0	3
		角化嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	2	0	2	3	3	1	2
		壊死	0	0	0	0	1	1	0	2
		急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	2
化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	1	0	0	0	0	0	1	0		

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-33. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	皮膚	検査動物数	80	46	44	79	80	58	52	79
		亜急性/慢性炎症	0	2	3	2	9	6	5	3
		線維化	1	1	0	1	1	1	0	0
		細菌集合体	1	0	0	0	0	0	0	1
	下顎 リンパ節	検査動物数	80	33	37	80	78	36	33	79
		うっ血	35	27	30	23	19	18	18	11
		リンパ洞拡張	22	7	9	25	21	6	8	17
		リンパ洞:遊離赤血球	4	0	3	8	10	3	4	11
		網内系細胞:赤血球貪食	1	0	1	1	2	0	0	2
		網内系細胞:褐色色素	3	1	0	9	7	2	4	6
		網内系細胞:過形成	3	2	2	4	9	9	6	10
		リンパ球細胞過形成	28	8	8	27	19	9	5	17
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	2	0	↑5	3	2	0	3	4
		形質細胞過形成	70	30	30	69	73	28	30	68
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍/慢性膿瘍	0	0	1	0	0	1	0	0
		腸間膜 リンパ節	検査動物数	80	33	35	78	78	34	33
	うっ血		21	15	20	15	12	7	12	11
	動脈周囲炎		0	1	0	2	0	0	0	1
	リンパ洞拡張		29	9	11	31	30	10	6	25
	リンパ洞:遊離赤血球		5	3	4	7	6	2	2	5
	網内系細胞:褐色色素		47	19	17	49	51	23	25	44
	網内系細胞:過形成		8	5	1	5	8	7	8	10
	リンパ球細胞過形成		9	2	2	6	6	2	3	4
	リンパ球細胞枯渇/萎縮		8	7	6	5	5	↑8	↑8	8
	形質細胞過形成		4	2	2	4	8	2	5	3
	小肉芽腫		5	2	1	1	5	0	0	6
線維化	1		1	0	0	1	0	0	0	
鉱物沈着	0	0	0	1	0	0	0	0		

Fisher の正確検定、↑:p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-34. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	胸骨骨髓	検査動物数	79	33	37	79	80	35	34	80
		うっ血/出血	33	23	25	23	17	17	↑ 25	16
		細胞過多	14	7	5	15	13	8	4	11
		細胞過形成	5	2	1	8	10	3	9	12
		骨髓線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿骨髓	検査動物数	80	30	36	80	79	32	34	77
		うっ血/出血	38	18	24	22	21	13	20	16
		細胞過多	55	20	26	56	44	23	24	43
		骨髓線維化	0	0	1	0	0	0	0	1
	胸腺	検査動物数	80	33	38	80	79	34	33	80
		臓器欠損	6	4	5	4	2	2	6	8
		うっ血	35	23	24	20	14	↑15	↑17	12
		浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	4	3	1	0	2	1	0	0
		間質:遊離赤血球	0	0	0	0	1	0	0	0
		退縮/萎縮	57	25	29	65	64	31	25	61
		リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	1	1
		嚢胞	2	0	2	2	21	13	11	24
		壊死	0	0	1	0	0	1	1	0
		急性/亜急性 炎症	0	0	0	0	0	1	1	0
		肉芽性炎症/肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維化	0	0	1	0	1	0	0	0
		鉱物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		細菌集合体	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	検査動物数	80	80	79	80	80	80	80	80
		内臓側胸膜/被膜:急性/亜急性 炎症	0	0	3	1	0	1	2	1
		内臓側胸膜/被膜:亜急性/慢性 炎症	4	2	3	2	4	3	1	0

Fisher の正確検定、↑:p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-35. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	肺	検査動物数	80	80	79	80	80	80	80	80
		内臓側胸膜/被膜:肉芽組織	0	0	1	0	0	0	0	0
		内臓側胸膜/被膜:線維化	6	6	10	4	7	5	2	3
		内臓側胸膜/被膜:中皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		内臓側胸膜/被膜:細菌集合体	0	0	1	1	0	1	1	0
		うっ血	41	33	37	30	23	21	24	19
		浮腫	1	2	1	7	7	2	4	3
		出血	9	17	12	10	6	4	7	6
		網内系細胞:褐色色素	3	1	0	5	0	1	1	0
		血管:鉱物沈着	23	29	25	26	20	8	12	8
		動脈:中膜肥大	16	18	18	15	9	3	7	11
		血管周囲性混合炎症性細胞	0	1	0	1	0	0	0	1
		白血球増加	0	1	2	0	0	1	0	0
		肺泡/肺胞内マクロファージ	80	80	79	80	80	80	80	80
		間質:骨性化生	1	1	0	0	0	2	1	2
		リンパ細胞の凝集	3	2	7	2	2	2	2	8
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		急性/亜急性炎症	0	0	3	2	1	1	2	0
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍/慢性膿瘍	0	0	0	0	0	1	3	1
		亜急性/慢性炎症	9	8	11	9	16	11	6	16
		小肉芽性/肉芽性炎症	2	3	2	2	7	3	3	3
	気管支/肺泡過形成	0	2	0	2	4	0	0	4	
	気管支/拡張	0	0	0	0	0	0	1	1	
	気管支内腔:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	0	0	1	1	
	気管支:線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-36. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	心臓	検査動物数	80	33	37	80	80	35	34	80
		うっ血	28	16	27	19	17	17	18	14
		血管: 鈣物沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
		心房: 血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		心房心室弁: 血栓	0	0	2	0	0	0	0	0
		右心室: 血栓	0	1	0	0	0	0	0	0
		心外膜: 急性/亜急性炎症	0	0	1	1	0	0	1	1
		心外膜: 亜急性/慢性炎症	1	0	1	0	2	2	1	0
		心外膜: 線維化	1	0	3	0	4	0	0	0
		心外膜: 肉芽組織	0	0	1	0	0	0	0	0
		心筋: 心筋症	41	16	24	39	27	12	14	25
		心筋: 急性/亜急性炎症	0	0	2	2	0	0	1	0
		心筋: 化膿性/慢性化膿性炎症 /膿瘍/慢性膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋: 亜急性/慢性炎症	1	1	0	0	1	2	0	0
		心筋: 線維化	0	1	0	0	1	0	0	0
		心筋: 鈣物沈着	0	1	0	0	0	1	0	0
		心内膜: 肉芽性炎症/肉芽	0	0	0	0	1	0	0	0
		細菌集合体	0	1	4	2	0	0	1	0
		腱索: 骨化生	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	80	33	37	79	80	35	34	80
		うっ血	41	23	31	23	17	10	18	19
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞上皮嚢腫	1	0	0	2	1	0	0	0
		濾胞拡張	5	0	0	3	4	3	0	2
		リンパ球の凝集	2	2	0	1	2	1	0	0
		急性/亜急性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
亜急性/慢性炎症		0	0	1	0	1	1	1	0	
線維化		0	0	1	0	0	2	1	0	

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-37. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	甲状腺	検査動物数	80	33	37	79	80	35	34	80
		C細胞過形成	5	2	1	5	5	6	1	7
		嚙嚢遺残	35	12	21	34	51	17	17	40
		異所性胸腺	1	1	0	1	0	0	0	1
	胃	検査動物数	80	34	36	80	80	37	36	80
		血管: 鉍物沈着	0	0	0	1	0	1	0	0
		うっ血	14	7	↑21	7	7	6	8	6
		背側限局性: 浮腫	1	0	0	1	2	2	0	1
		背側限局性: 扁平上皮細胞過形成	67	28	26	60	70	29	28	69
		背側限局性: 上皮過角化症	66	28	26	59	70	29	28	69
		背側限局性: 角化嚢胞	1	0	0	0	1	0	0	0
		背側限局性: 複合炎症細胞浸潤	2	0	0	2	1	0	1	2
		前胃: 浮腫	1	0	0	0	1	1	0	0
		前胃: 上皮潰瘍	0	1	0	0	1	0	0	0
		前胃: 壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		前胃: 急性/亜急性炎症	0	1	0	0	2	0	0	0
		前胃: 亜急性/慢性炎症	3	0	0	0	1	1	0	0
		前胃: 基底細胞過形成	2	0	0	0	0	1	0	1
		前胃: 扁平上皮細胞過形成	6	1	1	1	2	1	1	2
		前胃: 過角化症	6	1	1	3	2	1	1	2
		前胃: 肉芽組織	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺粘膜: 腺拡張	36	10	9	36	41	13	12	36
		腺粘膜: 鉍物沈着	1	0	0	1	0	0	0	1
		腺粘膜: 上皮びらん	1	0	1	0	2	3	1	1
	腺粘膜: 亜急性/慢性炎症	0	0	1	0	0	1	0	0	
	腺粘膜: 褐色色素	1	0	1	0	2	3	0	1	
	筋: 鉍物沈着	0	0	0	1	0	0	0	1	

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-38. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	十二指腸	検査動物数	78	29	34	79	80	35	34	79
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	72	26	27	71	77	31	32	75
		うっ血	1	0	0	1	0	0	0	0
		漿膜: 嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		内腔: 褐色物質	0	0	0	0	1	0	0	0
		パイエル板: リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	検査動物数	77	32	36	79	78	30	33	78
		好酸性浸潤物	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 鉍物沈着	1	0	0	0	1	0	0	0
		パイエル板: 過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査動物数	78	32	35	80	79	35	34	80
		うっ血	2	1	0	0	0	1	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	1	0
		粘膜: 浮腫	1	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 出血	1	0	0	0	0	1	0	0
		粘膜: 上皮びらん	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 急性/亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜: 亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	検査動物数	80	33	37	80	80	34	33	80
		うっ血	1	0	1	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	1	0
		内腔: 線虫	6	2	1	4	5	3	1	2
	直腸	検査動物数	79	33	37	80	80	35	33	80
うっ血		1	0	0	1	0	0	1	0	
動脈周囲炎		0	0	0	0	0	0	1	0	
好酸性浸潤物		1	0	0	0	0	0	0	0	
内腔: 線虫		12	2	2	12	8	3	2	14	

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-39. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	肝臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		腹膜/皮膜:亜急性(慢性活動性)/慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		腹膜/皮膜:線維化	1	0	2	0	0	2	0	3
		うっ血	43	26	33	27	26	21	22	21
		出血	5	1	1	1	1	1	0	1
		白血球増加	0	0	2	0	2	2	1	0
		肝海綿状変性	4	7	3	8	0	1	0	0
		肝ペリオシス	2	3	2	0	0	1	0	4
		シヌソイド拡張	5	3	7	6	13	9	5	8
		細網内皮細胞/褐色色素	0	0	1	3	2	0	1	2
		髓外造血	35	44	42	44	36	32	35	35
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	↑20	↑49	0	0	2	↑13
		門脈周囲性肝細胞肥大	1	0	1	0	3	1	1	0
		再生性肝細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪化/空胞化	19	14	15	14	23	22	20	22
		小葉中心性肝細胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞空胞化	6	4	7	8	0	0	1	1
		びまん性肝細胞空胞化	17	17	19	18	18	19	17	20
		緊張性脂肪化	2	1	3	3	4	0	5	4
		空胞化肝細胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞好塩基性化	9	9	15	↑20	19	21	16	18
	肝細胞好酸性化	1	6	1	3	1	3	3	2	
	明細胞性肝細胞変化	1	0	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞壊死	5	2	3	4	4	6	4	5	
	小葉中心性肝細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
	急性/亜急性炎症	4	2	3	4	2	3	2	3	

Fisher の正確検定、↑:p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-40. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	肝臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		亜急性(慢性活動性)/慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	2	3	0	3	2	1	1	1
		繊維化	1	0	1	1	1	1	0	0
		胆管: 拡張/嚢胞	0	1	0	2	3	1	2	1
		胆管過形成/胆管周囲繊維化/ 胆管周囲炎症細胞浸潤	27	30	24	24	27	34	23	28
	脾臓	検査動物数	79	33	37	80	80	36	34	79
		うっ血	32	23	24	20	16	14	16	12
		浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		血嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈周囲炎	2	1	2	2	3	2	2	0
		血管: 鉍物沈着	0	0	0	1	0	1	0	0
		動脈: 中膜肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		網内系細胞: 褐色色素	31	14	9	21	3	0	1	1
		腺房細胞肥大/過形成	0	1	0	3	0	0	0	0
		腺房細胞 萎縮	13	1	2	12	9	0	4	8
		腺房細胞 : チモーゲン顆粒欠乏	11	6	11	5	10	4	5	8
		導管: 拡張	4	0	0	1	0	0	0	0
		脾島細胞過形成	3	2	2	3	5	0	1	1
		脾島: 亜急性/慢性 炎症	5	1	0	2	0	0	0	0
		脾島: 繊維化	8	3	3	6	0	0	0	0
		リンパ球の凝集	4	3	1	6	10	1	2	7
		亜急性/慢性 炎症	2	1	0	3	0	0	0	0
	繊維化	0	1	0	1	0	0	0	0	
	脾臓	検査動物数	80	40	41	80	80	36	35	80
		内臓腹膜: 嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		内臓腹膜/皮膜: 繊維化	0	1	0	1	0	0	0	0

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-41. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	脾臓	検査動物数	80	40	41	80	80	36	35	80
		うっ血	8	10	↑13	12	3	0	1	2
		髓外造血	75	40	36	77	78	34	30	72
		網内系細胞:褐色色素	74	37	38	73	74	29	34	79
		リンパ球細胞枯渇/萎縮	6	0	6	5	8	8	↑9	13
		リンパ球細胞過形成	4	0	0	1	3	0	0	0
		壊死	1	1	0	1	0	0	0	0
		急性/亜急性炎症	0	1	0	2	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		細菌集合体	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		被膜:線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	40	28	32	28	23	19	22	20
		網内系細胞:褐色色素	1	1	2	1	1	0	1	1
		血管:鉍物沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	1	0
		皮質:尿管細管上皮好塩基性	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質:梗塞(瘢痕化)	2	1	3	3	1	0	0	0
		皮質:壊死	0	0	1	1	0	0	0	0
		皮質:リンパ球の凝集	3	7	3	4	2	2	4	3
		皮質:近位尿管細管曲部上皮好酸性/硝子滴	0	0	1	0	0	0	0	1
		皮質/髓質境界部:尿管細管拡張/囊胞	7	4	4	6	1	1	2	5
皮質/髓質境界部:萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0		
皮質/髓質境界部:鉍物沈着	2	2	1	6	7	9	4	7		
皮質/髓質:尿管上皮/網内系細胞 褐色色素	0	0	1	2	2	2	1	0		

Fisher の正確検定、↑:p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-42. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	腎臓	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		髓質:管拡張	5	6	6	4	8	3	7	2
		髓質:鉍物沈着	6	5	7	8	12	18	15	12
		髓質:乳頭壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓質:急性/亜急性炎症	1	1	0	0	0	1	0	0
		亜急性/慢性 間質性炎症/慢性腎炎	32	44	39	30	15	13	8	15
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍/慢性膿瘍	0	0	2	2	0	1	2	0
		亜急性/慢性炎症/線維化	0	0	0	1	1	1	1	0
		急性/亜急性腎盂炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		亜急性/慢性腎盂炎	1	0	3	2	2	1	3	0
		尿路上皮/尿路上皮下鉍物沈着	9	11	6	10	39	45	43	44
		尿路上皮:過形成	18	11	17	12	29	30	29	24
		腎盂:拡張	10	4	6	7	0	0	3	1
		腎盂:炎症細胞/細胞残屑	1	1	4	3	3	0	1	2
		腎盂:鉍物沈着	3	3	4	2	6	5	3	9
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨性化生	0	0	0	0	1	0	0	0
	細菌集合体	1	1	2	1	0	0	1	0	
	副腎	検査動物数	80	40	41	77	80	43	45	80
		うっ血	34	24	30	20	55	31	40	49
		髓外造血	1	0	0	0	2	4	0	0
		白血球増加	0	0	1	0	1	0	0	1
		皮質:被膜内/外結節	1	0	0	1	0	0	0	2
皮質:類洞拡張/嚢胞/出血/血嚢胞		12	11	8	3	61	30	39	45	

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-43. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	副腎	検査動物数	80	40	41	77	80	43	45	80
		皮質: 嚢胞	0	1	0	0	0	0	1	0
		皮質: 細胞異常/変性	4	1	0	2	22	12	12	19
		皮質: 球状帯小水疱	27	15	12	37	28	19	13	30
		皮質: 球状帯肥大/低形成	6	1	0	3	1	1	2	3
		皮質: 索状帯肥大/低形成	6	5	7	13	8	8	9	7
		皮質: 索状帯空胞化	10	6	6	18	3	4	4	3
		皮質: 網状帯空胞化	0	2	0	0	0	0	0	0
		皮質: 壊死	2	1	1	0	2	3	2	2
		皮質: 急性/亜急性炎症	0	0	0	0	1	0	1	0
		皮質: 線維化	1	0	0	0	0	1	2	3
		皮質: 鉍物沈着	1	0	0	0	1	2	4	2
		皮質: 萎縮	1	1	2	1	1	2	2	1
		髄質: 空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
		髄質: 鉍物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		髄質: 好塩基性/過形成	7	2	3	5	0	2	0	1
		組織球増殖/褐色色素	1	0	0	0	0	0	0	0
	化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	
	細菌集落	0	0	1	0	0	1	0	0	
	精嚢	検査動物数	80	34	38	80	-			
分泌物の減少		6	2	↑9	8					
分泌物の増加		2	1	1	1					
急性/亜急性炎症		1	0	0	0					
亜急性/慢性炎症		0	0	0	1					
凝固腺	検査動物数	73	29	34	71	-				
	うっ血	4	3	5	6					
	分泌物の減少	7	1	↑9	5					
	分泌物の増加	0	1	1	2					

-: 該当せず

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-44. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	凝固腺	検査動物数	73	29	34	71	-			
		上皮:過形成	0	0	0	1				
		亜急性/慢性炎症	1	0	0	2				
		化膿性/慢性化膿性炎症/膿瘍 /慢性膿瘍	0	0	0	1				
	卵巢	検査動物数	-				79	40	44	79
		うっ血					15	9	11	10
		血嚢胞					0	0	1	0
		嚢胞					20	12	16	14
		間質過形成					35	21	20	30
		鉍物沈着					4	1	1	0
	子宮	検査動物数	-				80	46	42	80
		うっ血					6	4	6	2
		頸部:内腔炎症細胞/細胞残屑					13	5	5	11
		頸部:上皮菲薄化					34	28	27	30
		頸部:粘膜扁平上皮細胞過形成					34	7	9	35
		頸部:粘膜上皮の角化					26	6	4	26
		頸部:角化嚢胞					2	0	0	0
		頸部:間質過形成					1	3	1	0
		頸部:急性/亜急性炎症					0	1	0	0
		内膜:過形成/嚢胞状過形成					3	2	3	2
		内膜:拡張/嚢胞					40	14	11	29
		内膜:内腔炎症細胞/細胞残屑					1	0	0	2
		内膜/子宮内膜:尿路上皮化生					5	2	3	6
		内腔:拡張					19	9	5	19
		萎縮					0	0	0	3
		内腔:好酸性物質/炎症細胞/ 細胞残屑					1	0	0	3

-: 該当せず

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-45. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	膣	検査動物数	-				77	36	35	79
		うっ血					1	1	↑6	0
		粘膜:上皮菲薄化					33	23	25	30
		粘膜:扁平上皮細胞過形成					31	7	7	36
		粘膜:上皮角化					27	6	3	27
		粘膜:上皮粘液/粘液変性細胞					27	13	12	30
		内腔:好酸性/粘液物質/炎症 細胞/細胞残屑					22	9	12	20
		急性/亜急性炎症					0	0	1	0
	脳	検査動物数	80	33	37	80	80	35	34	80
		うっ血	27	19	22	17	14	13	↑20	12
		出血	3	0	1	0	5	3	4	1
		格子細胞:褐色色素	0	0	0	0	0	1	1	0
		血管:血栓	0	0	0	0	0	1	1	0
		脳室:拡張	11	3	7	7	18	11	18	7
		グリオーシス(神経膠症)	0	0	0	1	0	0	0	0
		視床下部:圧迫	10	3	3	4	20	11	16	8
		髄膜:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉱物沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		細菌集落	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼	検査動物数	78	33	38	80	80	36	35	79
		うっ血	8	1	4	5	5	2	↑7	2
		角膜:表面炎症細胞/細胞残屑	0	1	0	0	0	0	0	0
		角膜:上皮空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
		角膜:扁平上皮空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
		角膜:血管新生	0	2	0	1	2	1	4	0
		角膜:好中球浸潤	2	2	0	0	1	0	2	2
		角膜:急性/亜急性炎症	0	1	0	1	1	1	1	1

Fisher の正確検定、 ↑:p<0.05

-:該当せず

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-46. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	眼	検査動物数	78	33	38	80	80	36	35	79
		角膜:扁平細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
		角膜:鉍物沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		角膜:線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		前眼房:好酸性物質	0	0	0	0	1	0	1	0
		前眼房:出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		前眼房:炎症細胞/細胞残屑	1	1	0	1	1	1	1	0
		虹彩:虹彩前癒着	0	0	0	0	1	0	0	0
		虹彩/毛様体:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	1	1	0	0
		後眼房:出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		水晶体:変性	2	2	0	1	0	0	0	1
		硝子体:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	0	0	0	1
		網膜下出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		脈絡膜:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		眼球癆	0	1	0	2	1	2	0	0
		眼球後部軟組織:出血	10	0	0	10	11	0	1	9
		眼球後部軟組織:急性/亜急性炎症	3	1	0	2	1	0	0	1
	眼球後部軟組織:亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	
	眼球後部軟組織:石灰性肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	細菌集落	0	0	0	0	0	1	0	0	
鼻/鼻甲 介切片1	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79	
	鼻腔:好酸性物質	28	13	14	24	24	16	14	25	
	鼻腔:炎症性細胞/細胞残屑	11	0	2	6	5	6	↑7	6	
	鼻腔:菌糸	0	0	0	1	0	0	0	0	
	鼻粘膜(鼻前庭):好酸性物質	9	1	2	11	5	4	1	4	

Fisher の正確検定、 ↑:p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-47. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鼻粘膜(鼻前庭):扁平上皮細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(鼻前庭):亜急性/慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):うっ血	45	25	29	30	24	17	19	13
		鼻粘膜(呼吸上皮):出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮杯細胞肥大/過形成	46	14	23	47	44	22	14	36
		鼻粘膜(呼吸上皮):腺拡張	1	1	1	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮過形成	2	0	0	2	1	3	3	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):扁平上皮/扁平化生	0	0	0	1	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮びらん	0	0	0	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):急性/亜急性炎症	0	0	0	0	1	0	1	1
		鼻粘膜(呼吸上皮):亜急性/慢性炎症	1	0	1	2	3	3	2	3
		鼻粘膜(呼吸上皮):線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):好酸性物質	0	0	1	0	0	0	0	0
		鋤鼻器:内腔好酸性物質	52	19	19	51	47	21	18	49
		鋤鼻器:内腔炎症細胞/細胞残屑	2	0	0	0	2	1	1	3
		鋤鼻部:出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		鋤鼻部:腺拡張	0	0	0	0	1	0	1	0
	鋤鼻器:囊胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	鋤鼻部:急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-48. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	鼻/鼻甲 介切片 1	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鋤鼻部: 亜急性/慢性炎症	1	0	1	0	2	0	0	1
		中隔: 変形	1	3	1	4	1	0	2	2
		鼻涙管: 内腔好酸性/黄褐色物質	51	23	22	51	43	15	19	34
		鼻涙管: 内腔-炎症細胞/剥離	2	1	2	2	3	1	↑6	3
		鼻涙管: 粘膜混在炎症細胞	24	8	5	17	23	6	16	16
		鼻涙管: 上皮過形成	1	0	0	2	1	1	1	1
		歯疾患	5	4	4	3	11	4	9	11
		エナメル芽細胞: 過形成/異形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		鼻甲介骨: 骨過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鼻腔: 好酸性物質	38	21	15	22	33	17	14	34
		鼻腔: 炎症性細胞/細胞残屑	6	0	3	5	3	↑8	↑6	3
		鼻腔: 菌糸	0	0	0	1	0	0	0	0
		鼻粘膜(鼻前庭): 線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮): うっ血	39	18	26	25	18	12	13	13
		鼻粘膜(呼吸上皮): 出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼻粘膜(呼吸上皮): 上皮杯細胞肥大/過形成	6	3	3	7	9	5	3	8
		鼻粘膜(呼吸上皮): 腺拡張	5	0	2	7	2	0	0	5
		鼻粘膜(呼吸上皮): 上皮過形成	0	0	1	2	0	2	2	2
鼻粘膜(呼吸上皮): 上皮びらん	1	0	0	0	1	0	0	0		
鼻粘膜(呼吸上皮): 扁平上皮/扁平化生	0	0	0	1	0	0	0	1		
鼻粘膜(呼吸上皮): 急性/亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	1		

Fisher の正確検定、 ↑ : p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-49. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鼻粘膜(呼吸上皮):亜急性/慢性炎症	2	1	2	1	1	2	4	3
		鼻粘膜(呼吸上皮):好酸性物質	1	0	0	1	0	1	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮):上皮原形質内の好酸性物質	2	0	0	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(呼吸上皮/嗅上皮接合部):腺拡張	8	1	2	7	6	3	2	10
		鼻粘膜(嗅上皮):うっ血	30	12	21	24	13	8	12	11
		鼻粘膜(嗅上皮):好酸性物質	0	0	1	0	1	0	0	0
		鼻粘膜(嗅上皮):上皮原形質内の好酸性物質	0	0	1	2	3	1	2	1
		鼻粘膜(嗅上皮):上皮変性/萎縮	1	1	0	0	0	1	0	0
		鋤鼻器:内腔好酸性物質	47	19	15	47	52	18	16	53
		鋤鼻器:内腔炎症細胞/細胞残屑	1	1	1	2	1	2	3	3
		鋤鼻部:亜急性/慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		鋤鼻部:扁平上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	0
		副鼻腔:好酸性物質	3	1	3	1	2	2	2	3
		副鼻腔:炎症細胞/細胞残屑	0	0	0	0	1	2	0	0
		下顎腺:拡張	0	1	1	0	1	0	1	0
		中隔:変形	1	3	1	4	0	0	0	3
		鼻涙管:内腔好酸性/黄褐色物質	65	22	25	60	41	23	18	42
		鼻涙管:内腔炎症細胞/剥離上皮細胞/細胞残屑	7	3	2	6	8	5	1	4
		鼻涙管:粘膜混在炎症細胞	66	26	25	64	65	16	19	54

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-50. 主要臓器及び組織における非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	30	60	300	0	30	60	300/200
	臓器	所見/検査動物数								
全 動 物 2)	鼻/鼻甲 介切片 2	検査動物数	79	33	37	80	79	35	33	79
		鼻涙管:上皮過形成	2	0	0	5	4	0	2	2
		鼻涙管:ケラチン化嚢胞	2	2	1	1	2	0	1	0
		歯疾患	5	4	4	4	11	5	7	10
		骨溶解	1	0	0	0	0	0	0	0
	四肢	検査動物数	11	15	20	9	9	7	8	9
		浮腫	0	0	1	1	0	0	0	0
		慢性/潰瘍性足皮膚炎	10	11	18	9	8	7	6	8
		骨過形成	0	↑8	↑7	1	1	1	3	3
	脂肪組織	検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	1
		壊死	0	0	1	0	1	0	0	0
		亜急性/慢性炎症	0	0	1	0	1	0	0	0
		線維化	0	0	1	0	1	0	0	0

Fisher の正確検定、 ↑ : p<0.05

2) 30 及び 60mg/kg/日群については、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) イヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時 5~8 ヶ月齢、体重; 雄 9.4~13.4kg 雌 8.2~12.3kg、  
1 群雌雄各 5 匹

投与期間: 12 ヶ月

投与方法: 検体を 0、6、12、30 及び 60mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに入れて 12 ヶ月間の経口投与を開始した。投与量は、1 週毎に測定した各動物の最新の体重に基づいて算出した。最高用量群は、最初 60mg/kg/日の用量で投与を開始したが、著しい毒性所見が認められたため、用量を 49 日目から 40mg/kg/日に下げ、さらに 245 日目から 30mg/kg/日に下げた(以下 60/40/30mg/kg/日群)。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。投与は給餌から 6 時間後(休祭日は 4 時間後)に実施した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態、死亡率及び詳細な状態の観察: 生死を 1 日 2 回(土曜、日曜及び祝祭日は 1 回)確認した。また、毒性徴候の有無を 1 日 1 回確認し、詳細な症状観察(被毛、皮膚、便(外観/内容物堅さ)、尿(尿量/色調)、粘膜表面、瞳孔径、体位、流涎、流涙、呼吸、ハンドリング時の行動、自発運動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常行動、異常歩行、肉眼的な腫脹・腫瘤の視診)を毎週 1 回行った。

一般状態観察および詳細な状態の観察において、検体投与によると考えられた変化は以下の通りであった。

60/40/30mg/kg/日群において、投与 3 ヶ月後までに体重及び摂餌量の減少とともに雄 1 例及び雌 2 例に全身状態の悪化が認められ、切迫屠殺した。その後、雄 1 例及び雌 1 例が嘔吐、運動失調、流涎及び横臥位などがみられ一般状態が悪化したため切迫屠殺した。その他、雌 1 例に一過性の流涎及び運動失調が認められた。

30mg/kg/日群では、雌 3 例に嘔吐、運動失調が一過性に認められ、このうち 2 例は流涎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

あるいは横臥位を示し、一般状態が悪化したため、切迫屠殺した。雄では検体投与の影響はみられなかった。

12mg/kg/日群では、雄 1 例が嘔吐、よろめき歩行など一般状態の悪化を示し、317 日目に死亡したが、この動物は剖検において空腸ヘルニア／穿孔及び腹腔内に濁った液性流出物が確認された。従って、この動物の死因は、偶発的なものであり、検体投与の影響によるものではないと考えられた。その他の動物において検体投与による影響は認められなかった。

6mg/kg/日群では検体投与の影響はみられなかった。

[申請者注] 12mg/kg/日群において、死亡した個体の剖検で認められた空腸ヘルニア／穿孔及び腹腔内に濁った液性流出物が死亡に関連した変化であると考えられ、他の動物に同様の所見はみられず、検体投与による直接的な影響ではないと考えられる。

以下に切迫屠殺した動物の動物番号とその日付を示す。

投与群	性別	動物番号	試験開始後日数
30 mg/kg/日	雌	010351	215
		010364	237
60/40/30 mg/kg/日	雄	010340	250
		020026	57
	雌	010350	57
		010353	57
		020017	226

最終屠殺時の死亡率(切迫屠殺動物を含む)を下表に示す。

投与量(mg/kg/日)		0	6	12	30	60/40/30
死亡率 (%)	雄	0	0	20	0	40
	雌	0	0	0	40	60

切迫屠殺を含む死亡率は、雄は 60/40/30mg/kg/日、雌は 30mg/kg/日以上で増加した。

体重変化: 検体投与前(-14日)、投与開始前日及び投与開始後は週 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始時からの平均体重増加量において、対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄				雌				
	投与量(mg/kg/日)	6	12	30	60/40/30	6	12	30	60/40/30
検査時期 (週)	4								↓ 49
	6								↓ 40
	7								↓ 20
	8								↓ 6
	10								↓ 57
	11								↓ 55
	15								↓ 51
	16								↓ 53
	19								↓ 50
	20~23								↓ 43~54
	24							↓ 51	↓ 40
	25							↓ 46	
	26							↓ 36	
	27							↓ 32	
	28~30							↓ 18~27	↓ 30~36
	31							↓ 22	↓ 26
	32							↓ 20	↓ 16
	33							↓ 18	
35								↓ 35	
36								↓ 40	

注) Dunnett の検定(両側)、↓:  $p < 0.05$ 、↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

以下の図に平均体重の推移を示した。何れの投与群も各測定日における平均体重に有意な変化は認められなかった。平均体重増加量においては、雌の 30 及び 60/40/30mg/日群で統計学的に有意な低下がみられ、雄では同用量群で減少傾向を示したが有意な変化ではなかった。個体別には 30 及び 60/40/30mg/kg/日群の切迫屠殺した動物を含む一部の動物で検体投与の影響と考えられる体重減少あるいは体重増加抑制が認められた。

12 及び 6mg/kg/日群では検体投与に関連する体重増加への影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. 体重変化(雄)

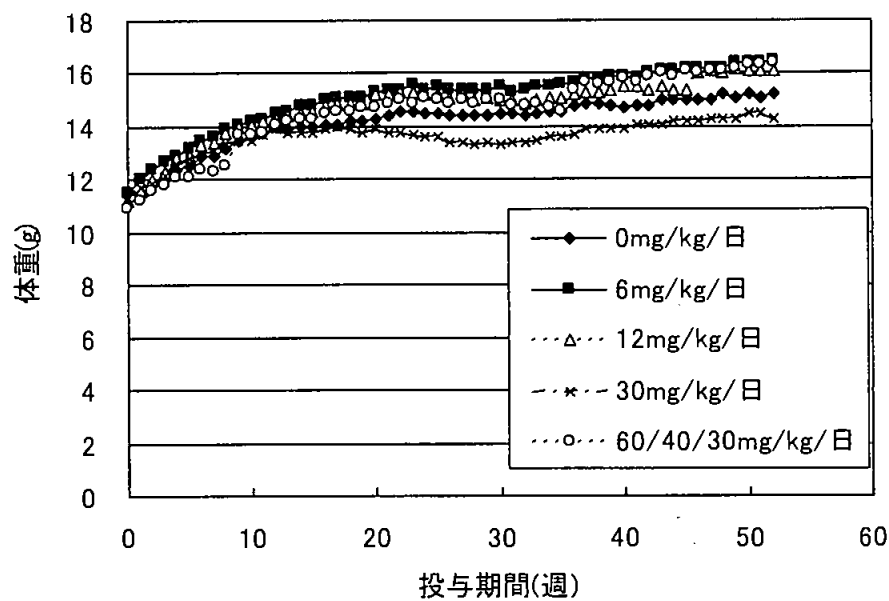
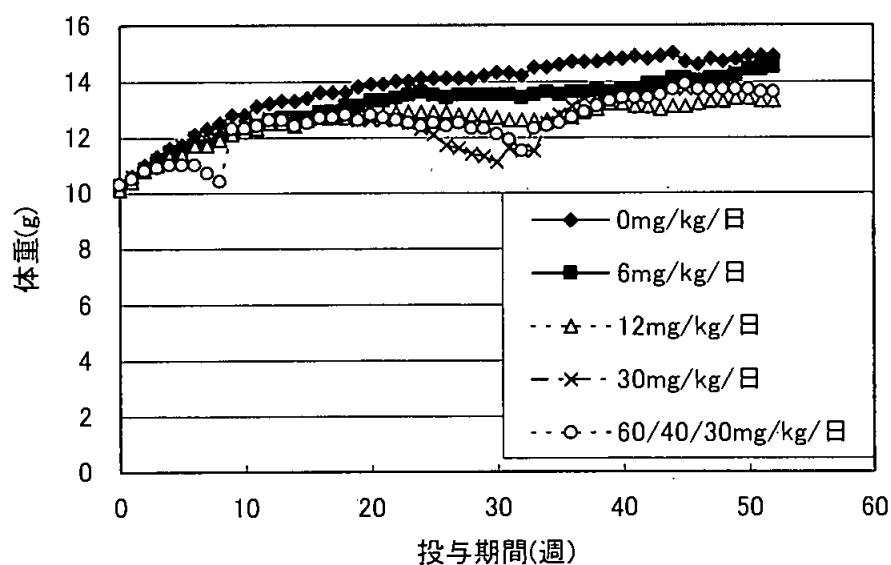


図. 体重変化(雌)



摂餌量及び飼料効率: 摂餌量は検体投与前(-14日)に測定を開始し、投与後は毎日全ての生存動物の摂餌量を測定した。飼料は各動物当たり400gを毎朝与えた。飼料効率は各週の摂餌量及び体重増加量から算出した。

平均摂餌量において、対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		6	12	30	60/40/30	6	12	30	60/40/30
検査 時期 (週)	7								↓52
	19							↓79	
	23							↓70	
	24							↓65	
	25							↓53	
	26							↓60	
	27							↓60	
	28							↓64	
	29							↓68	
	32							↓60	

注) Dunnett の検定(両側)、↓:  $p < 0.05$ 、↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

切迫屠殺した動物を含む 30mg/kg/日群の雄の 1 例、雌の 3 例、60/40/30mg/kg/日群の雄の 2 例、雌の 4 例に検体投与に関連すると考えられる摂餌量の減少がみられた。平均摂餌量において、60/40/30mg/kg/日群の雌の 7 週目(対照群対比 52%)及び 30mg/kg/日群の雌の 19、23~29 及び 32 週目に有意に低い値を示した(対照群対比 79~53%)。12 及び 6mg/kg/日群では雌雄とも検体投与に関連する摂餌量への影響はみられなかった。

飼料効率は、体重及び摂餌量に検体投与の影響が認められた 60/40/30mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 4 例、30mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 3 例において低下した。

12 及び 6mg/kg/日群では影響はみられなかった。

血液学的検査: 投与開始前(雄:-20 日、雌:-19 日)、投与後 6、13、25 及び 39 週および最終屠殺時に絶食した全生存動物から無麻酔下で前腕の静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。また赤血球の形態学的検査についても実施した。

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)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。  
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について対照群対比の割合及び赤血球の形態学的検査においてみられた低色素性の発生数について下表に示す。

性別		検査時期 (週)	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)			6	12	30	60/40/30	6	12	30	60/40/30
機 器 検 査	ヘモグロビン濃度	25			↓ 85	↓ 87				
		52						↓ 88	↓ 85	
	平均赤血球血色素濃 度 (MCHC)	6			↓ 96	↓ 96				↓ 95
		13	↓ 96		↓ 95	↓ 95			↓ 97	↓ 96
		25	↓ 97	↓ 97	↓ 94	↓ 94	↓ 97	↓ 97	↓ 96	↓ 94
		39		↓ 96	↓ 94	↓ 96	↓ 96	↓ 97	↓ 95	
	52					↓ 96	↓ 96	↓ 93		
血小板数	39		↑ 125	↑ 127				↑ 143		
形 態 学 的 検 査	低色素性	6			1/5					1/5
		13			2/5	1/4			1/5	2/3
		25			3/5	1/4				3/3
		39			3/5					
		52			3/5	2/5			1/3	

注) Wilcoxon の検定(両側)、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑ ↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。低色素性については「発生动物数/検査動物数」で示す。

60/40/30 及び 30mg/kg/日群の雌雄において多くの検査時期で形態学的な低色素性の発生頻度の増加がみられ、それらの群では MCHC の有意な減少も認められ、検体投与の影響と考えられた。しかし、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の明らかな変化が認められなかったことから、貧血を示唆する変化ではないと考えられ、毒性学的意義は小さいと判断された。

散発的に認められたヘモグロビン濃度の減少及び血小板数の増加は、いずれも一過性であり、経時的に影響がみられなかったため、偶発的变化と考えられた。12 及び 6mg/kg/日群でみられた MCHC の減少は、わずかであり、用量相関性及び形態学的な低色素性が伴っていなかったことから、毒性学的及び生物学的意義はないものと判断された。

[申請者注] ヘモグロビン濃度の減少は、雌では用量に伴う変化が明白ではなく、雄の 30 及び 60/40/30mg/kg/日群で認められたヘモグロビン濃度の低下は一過性の変化であったが、低色素性赤血球の増加との関連性が考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ グルタミルトランスぺプチターゼ( $\gamma$ -GTP)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、マグネシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目について対照群対比の割合を下表に示す。

性別	検査時期 (週)	雄				雌			
		6	12	30	60/40/30	6	12	30	60/40/30
$\gamma$ -GTP	6					↑168			
ALP	25					↑195	↑152		↑216
	52					↑210			
カリウム	6	↑112							
	13	↑112	↑107						
	39	↑111	↑108		↑117	↓90	↓92		
マグネシウム	25						↑115		
総ビリルビン	25			↑173	↑142			↑156	↑171
	52			↑184				↑145	

注) Wilcoxon の検定(両側)、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑ ↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

検体投与に関連すると考えられる血液生化学的変化は、60/40/30 及び 30mg/kg/日群の雌雄に認められた総ビリルビンの上昇であった。

その他、12 及び 6mg/kg/日群などにおいて認められた変化は、用量相関性が認められず、一過性の変化であったため、検体投与によるものではないと判断された。

尿検査：血液学的検査と同時期の投与開始前(雄:-22日、雌:-21日)、投与後6、13、25及び39週および最終屠殺時に動物を代謝ケージに移して一晩採取した蓄尿について以下の項目を検査した。採尿中は絶食とし、水は自由に与えた。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と比較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	検査 時期 (週)	グレード	雄					雌				
			0	6	12	30	60/40/30	0	6	12	30	60/40/30
ウロビリノーゲン	52	≤G1						5	5	2	0	2
		≥G2						0	0	3	↑3	0
尿沈渣:白血球	6	G0-G1	5	1	3	4	4					
		G2-G3	0	↑4	2	1	1					

注) Fisher の直接確率検定(片側または両側)、↑: p<0.05、

グレード:ウロビリノーゲン G1=17μmol/l、G2=68μmol/l。沈渣 G0 無し、G1 少数、G2 多数、G3 大多数。

30mg/kg/日の雌においてウロビリノーゲン及び 6mg/kg/日群の雄において尿沈渣中の白血球の割合に統計学的に有意な増加が認められたが、用量相関性が認められず、一過性の変化であったことから、偶発的变化と考えられた。

従って、検体投与に関連する変化はないと判断した。

[申請者注] 30mg/kg/日の雌においてウロビリノーゲンの有意な増加が認められたが、最高用量の 30/40/60 mg/kg/日に変化はみられず、関連性が考えられる血中ビリルビン濃度の増加との相関は認められなかった。また、これらの動物に肝臓障害の所見は認められなかった。

眼科学的検査: 全動物について投与開始前(-20日)及び投与後 85 日目及び最終屠殺時に眼科学的検査を実施した。

いずれの投与期間においても検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量: 試験終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、最終体重に対する相対重量(対体重比)を算出した。

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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		6	12	30	60/40/30	6	12	30	60/40/30
肝臓	絶対重量	↑121							
	対体重比	↑111		↑115					

注) Wilcoxon の検定(両側)、↑:  $p < 0.05$ 、↑:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

雄の 6mg/kg/日群で肝臓の絶対重量ならびに 6 及び 30mg/kg/日群で対体重比の増加が認められたが、用量相関性がなく、さらに関連する形態学的変化が認められなかったため、偶発的変化と考えられた。

従って、臓器重量において検体投与に関連する変化はないと判断された。

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

何れの剖検所見も散発的に認められたため、偶発的および自然発症性の変化と考えられ、検体投与に関連した影響はないと判断された。途中死亡した 12mg/kg/日群の雄 1 例は、腹腔内の炎症すなわち回腸移行部の空腸においてヘルニア/穿孔が認められ、腹腔内に濁った液性流出物を伴っていたため、これが直接の死因と考えられた。

病理組織学的検査: 全動物に対して以下の組織病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺(雌)、腋下リンパ節、腸間膜リンパ節、大動脈、下顎腺、耳下腺、骨髄を含む胸骨、膝関節及び骨髄を含む大腿骨、骨髄(大腿骨)、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、上皮小体、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮、膣、脳、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髓(頸部、胸部、腰部)、視神経を含む眼球、咽頭、喉頭、鼻腔(レベルⅢ)、全肉眼的病変部

雄の検体投与群において腎臓の尿細管上皮に褐色色素の蓄積が対照群よりも多く認められた。この色素はリポフスチンであった。しかし、この色素沈着の増加に明白な用量相関性は認められず、また、腎実質の変性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。途中で切迫屠殺した動物において、著しい体重減少に起因する二次的変化として胸腺の萎縮、精巣のびまん性萎縮及び前立腺の萎縮が認められた。他に認められた所見は、全て散発的であり、偶発的あるいは自然発症性の変化であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[申請者注] 申請者は、雄における腎臓の尿細管上皮の褐色色素の蓄積について以下のように考察する。本所見はイヌにおいてしばしば認められるものであるが、統計学的に有意な用量相関性が認められ、30 及び 60/40/30mg/kg/日群では対照群には認められていない重度の褐色色素の蓄積が5例中3例に認められことから、検体投与との関連性は否定できない。しかし、検体投与群の腎臓には色素の蓄積を除くと異常は認められず、色素生成に関連すると考えられる明らかな腎実質の変性などは確認されていない。また、検体投与の影響としてみられる貧血様所見との関連性についても明確ではない。従って、雄に認められた本所見の毒性学的意義は小さいと考える。

上述の所見の発症数を下表にまとめた。

臓器	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	6	12	30	60/40/30	0	6	12	30	60/40/30
検査動物数			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
胸腺	萎縮		0	0	1	1	2	0	0	0	2	2
腎臓	色素の蓄積	総数	5	5	5	5	4	3	4	4	4	3
		軽微	4	1	0	0	0	3	2	2	3	2
		軽度	1	1	3	1	1	0	2	2	0	0
		中程度	0	2	1	1	0	0	0	0	1	1
		重度	0	1	1	3	3	0	0	0	0	0
前立腺	萎縮		0	0	0	0	2	-	-	-	-	-
精巣	限局性萎縮		1	0	0	0	2	-	-	-	-	-
	びまん性萎縮		0	0	0	0	2	-	-	-	-	-

-: 該当無し

以上の結果から、本剤のイヌに対するゼラチンカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験において 30mg/kg/日以上投与群に摂餌量の低下を伴う体重減少、一般状態の悪化及び形態学的な低色素性を伴うMCHCの減少が投与期間90日及び1年のいずれにおいても認められた。また、血液生化学検査において総ビリルビン濃度の増加が25週および1年の検査時点で認められた。

[申請者注] 申請者は、これらの影響に加えて雄の30mg/kg/日以上では腎臓の尿細管上皮に褐色色素の蓄積が増加したと判断する。

従って、無毒性量は90日および1年のいずれの投与期間においても雌雄ともに12mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[申請者注] 投与期間 90 日の衛星群を設けなかったが、90 日時点において認められた検体投与に関連する体重減少、一般状態の悪化、MCHC の減少及び総ビリルビン濃度の増加傾向は 1 年後においても同様に認められた。従って、1 年後の肉眼的及び組織学的病理検査は 90 日時点での所見を包含して評価しているものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスを用いた強制経口投与による 18 ヶ月間発がん性試験 (資料 T-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: Crl:CD-1<sup>®</sup>(ICR) BR 系雌雄マウス、開始時約 6 週齢、体重; 雄 20.2~29.6g  
雌 16.6~24.3g、1 群雌雄各 65 匹

投与期間: 18 ヶ月

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して 0、100、250 及び 1000mg/kg/日の用量で 18 ヶ月間強制経口投与した。投与液は毎週調製した。投与容量は 10ml/kg とし、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。投与量は、毎週あるいは 4 週間に 1 回測定した最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また、詳細な症状観察を投与開始前に 2 回及び試験期間中は毎週 1 回行った。観察は、一般状態、外観(皮膚及び被毛、眼、粘膜表面、分泌物及び排泄物)、姿勢、自律神経機能(流涙、流涎、立毛、瞳孔径、異常呼吸等)、歩行、ハンドリングに対する反応、間代性及び強直性痙攣、常動行動(過剰な毛づくろい、旋回)、異常行動(自傷行為、後ずさり)について行った。

一般状態観察及び詳細な症状観察において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(mg/kg/日)		0	100	250	1000
死亡率 (%)	雄	43	38	59	51
	雌	29	25	25	36

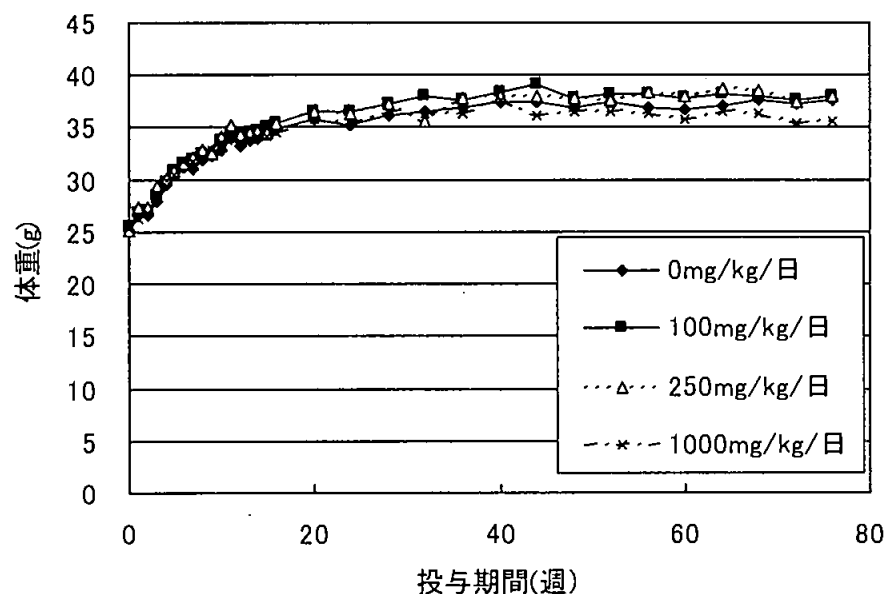
死亡率について検体投与の影響は認められなかった。

体重変化: 全動物の体重を投与開始前、投与開始後 16 週までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。最終屠殺時に絶食させた動物の最終体重を解剖直前に測定した。また、試験開始時からの体重増加量及び週毎の体重増加量も算出した。

以下の図に平均体重の推移を示した。全ての投与群の平均体重は、対照群の体重と同程度であった。

投与開始時からの体重増加量、毎週の体重増加量も対照群と同程度であった。

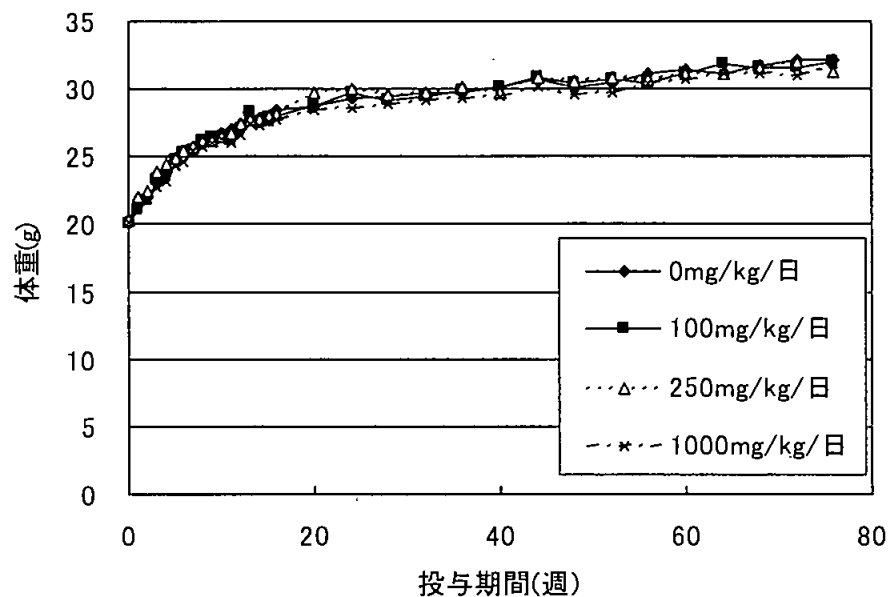
図. 体重変化(雄)





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. 体重変化(雌)



摂餌量: 全動物の摂餌量を投与開始1週間前から投与開始後16週までは毎週、その後は4週に1回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を次頁の表に示す。

全ての投与群の平均摂餌量は、対照群と同程度であった。

[申請者注] 投与期間中に統計学的に有意な摂餌量の増減(対照群対比 117~89%)が散発的に認められたが、その程度は僅かであり、生理的変動の範囲内と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	250	1000	100	250	1000
検査 時期 (週)	1			↑108			↑107
	2	↑105		↑105			
	3			↑108		↓89	↑112
	4						↑117
	5	↑117		↑109			
	6						↑108
	9	↑114	↑112				
	10	↑110					↑109
	11			↓92			
	12			↑110			↑117
	13		↓92				
	14					↑117	↑113
	24				↓90	↓89	
	32		↑117				
	40					↑112	
	44	↓90					↑106
	48		↓91				
52				↓94			
76				↓91	↓90		

注) 統計学的有意差、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

血液学的検査: 投与12及び18ヶ月後に1群雌雄各10匹の動物について、 $CO_2/O_2$ を用いた軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、総白血球数、網状赤血球数、白血球百分率

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別 投与量 (mg/kg/日)	検査時期 (月)	雄			雌		
		100	250	1000	100	250	1000
網状赤血球	12			↑124			
	18						↑148
MCV	18						↓96
MCH	12						↓90
	18						↓94
MCHC	12		↓89	↓100			
白血球百分率:好塩基球	12					↓6	↓19
白血球百分率:大型非染色性細胞	12				↓6	↓8	↓6

注) 統計学的有意差、↑↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

いずれの観察期間においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

[申請者注] 12ヵ月後の検査で雌の白血球百分率の好塩基球及び大型非染色性細胞の低下が認められ、雄ではMCHCの低下が認められたが、いずれも用量との関連が不明瞭で、18ヶ月後の検査で影響は認められなかった。一方、1000mg/kg/日群の雌において、18ヶ月後の検査で網状赤血球数の増加、MCV及びMCHの低下が認められたことについては、赤血球数、ヘモグロビンあるいはヘマトクリット値には有意な変化は認められず、それらの値も正常の変動範囲内であったが、関連所見(脾の色索沈着)を伴っていることから投与による影響が考えられた。

臓器重量: 最終屠殺時の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(子宮頸管、子宮体/子宮角)、脾臓、心臓、脳(延髄/橋、大脳及び小脳)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器重量の対照群対比の割合を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	250	1000	100	250	1000
腎臓	対体重比				↓ 94		
	対脳重量比				↓ 92 <sup>1)</sup>		
肝臓	絶対重量				↓ 89		
	対体重比				↓ 90		
	対脳重量比				↓ 88		
脾臓	絶対重量				↓ 74		
	対体重比				↓ 76		↑ 137
	対脳重量比				↓ 73		

注) Cochran & Cox 近似法<sup>1)</sup>: Dunnett 検定)、↑ ↓: p<0.05、↓: p<0.01

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

検体投与群の臓器重量は対照群と同等であった。

[申請者注] 100mg/kg/日群の雌において腎、肝及び脾臓重量の低下が認められたが、250 及び 1000mg/kg/日群に同様の変化が認められなかったため、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。また、1000mg/kg/日群の雌において認められた脾臓の相対重量(対体重比)の増加は、絶対重量及び対脳重量比の変化が認められなかったことから、検体投与に関連する変化とは判断できなかった。

肉眼的病理検査: 死亡・切迫屠殺動物及び最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

腎盂拡張、膀胱の膨満及び陰莖絞扼が全群の雄で高頻度に認められた。これらの変化は、病理組織学的検査においても認められたが、一般に泌尿生殖器の閉塞あるいは感染に関連した変化と考えられている。これらの所見の発生率は投与との間に相関関係は認められず、一般にみられる加齢に伴う変化と考えられた。

雄の縦隔組織において、結節及び異常内容物、肥厚が 1000mg/kg/日群でわずかに増加した。これらに関連した病理組織学的所見として縦隔脂肪の肉芽腫性炎症が認められており、強制経口投与時に人為的に生じた食道の損傷部位から漏れ出した投与液に起因する変化と考えられた。その他の所見は、散発的あるいは対照群と同程度であり、自然発症的にみられる典型的所見であったため、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。  
これらの病変を下表に示す。

性別			雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)			0	100	250	1000	0	100	250	1000
検査動物数			65	65	65	65	65	65	65	65
臓器	所見	検査時期								
腎臓	腎盂拡張	死亡・切迫屠殺	17	9	15	8	0	1	0	0
		最終屠殺	6	6	3	7	1	1	2	0
		全動物	23	15	18	15	1	1	2	0
膀胱	膨満	死亡・切迫屠殺	12	11	21	12	0	0	0	1
		最終屠殺	2	3	2	1	0	0	0	0
		全動物	14	14	23	13	0	0	0	1
陰茎	絞扼	死亡・切迫屠殺	0	0	1	0	-	-	-	-
		最終屠殺	9	6	12	10	-	-	-	-
		全動物	9	6	13	10	-	-	-	-
縦隔組織	結節	死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	2	0	0	0	0
		全動物	0	0	0	2	0	0	0	0
	異常内容物	死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	1	0	2	0	0	0	1
		全動物	0	1	0	2	0	0	0	1
	肥厚	死亡・切迫屠殺	0	0	0	1	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		全動物	0	0	0	1	0	0	0	0

-: 該当なし

病理組織学的検査： 対照群及び 1000mg/kg/日群の全動物、更に 100 及び 250mg/kg/日群の死亡・切迫屠殺動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作製し、検査した。

皮膚、乳腺(鼠径部、雌のみ)、リンパ節(顎下、腸間膜)、大動脈(胸部)、唾液腺(下顎腺)、胸骨(骨髓を含む)、大腿骨(関節を含む)、胸腺、気管、肺(主幹気管支を含む)、心臓、甲状腺/上皮小体、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊腺、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮(子宮頸管、子宮体/子宮角)、膣、脳(延髄/橋、大脳及び小脳)、下垂体、神経(末梢)、骨格筋(大腿二頭筋)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼(網膜、視神経を含む)、鼻、咽頭、喉頭、腫瘤を含む肉眼的病変部位。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肺、肝臓、脾臓、腎臓及び腫瘤を含む肉眼的病変部位については、100 及び 250mg/kg/日群の最終屠殺時の全動物においても検査した。また、剖検時に縦隔組織の病変が認められたため、全動物について検査した。一部の脾臓について、Perl 染色を施した。

[非腫瘍性病変]

統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。

検体に関連すると考えられた所見は、1000mg/kg/日群の脾臓の褐色色素の統計学的に有意な増加であった。100 及び 250mg/kg/日群は雌雄とも対照群と同程度であった。また、増加した色素は Perl の染色法によりヘモジデリンと類似の特性を示した。ヘモジデリンはヘモグロビンの分解生成物であることから、赤血球の代謝分解が活性化されたことを示唆した。しかし、明らかな血液学的変化はみられず、赤血球の破壊が増加した場合に想定される髄外造血の亢進もみられなかったことから、毒性学的意義は小さいと判断された。

1000mg/kg/日群の雄において、縦隔組織の肉芽腫性炎症及び肺の胸膜/英膜の炎症、胸膜の肥厚/癒着が有意に増加した。この変化は強制経口投与時に人為的に生じた食道の損傷部位から漏れ出した投与液に起因する二次的変化であると考えられた。他に認められた所見は散発的あるいは対照群と同程度の発生であり検体投与との関連はないと考えられた。

上述の脾臓所見の全動物における発生頻度を下表に示す。

検体投与に関連する非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
		0	100	250	1000	0	100	250	1000
投与量 (mg/kg/日)		0	100	250	1000	0	100	250	1000
脾臓の褐色色素の増加									
全動物	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	発生数	0	3	2	↑ 19	3	7	4	↑ 27
	軽度	0	3	2	13	3	6	2	23
	中程度	0	0	0	6	0	1	2	4

Fisher の直接確率検定、↑: p<0.05

[腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与に関連した腫瘍の発生の増加及び早期化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間強制経口投与による発がん性試験における影響として、1000mg/kg/日群の雌雄の脾臓において褐色色素の増加が認められた。250mg/kg/日以下の投与群の雌雄に検体投与の影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 250mg/kg/日であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 統計学的に有意な出現頻度を示した非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	100	250	1000	0	100	250	1000
	臓器	所見								
死亡・切迫屠殺	縦隔組織	検査動物数	3	0	3	8	3	4	2	4
		肉芽腫性炎症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	↑8 (100)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	2 (50)
	脾臓	検査動物数	29	27	39	33	23	17	21	26
		褐色色素の増加	0 (0)	2 (7)	0 (0)	↑12 (36)	2 (9)	0 (0)	2 (10)	↑15 (58)
最終屠殺	肺	検査動物数	36	37	26	32	42	48	44	39
		肺胸膜/被膜:炎症	3 (8)	4 (11)	1 (4)	↑10 (31)	5 (12)	3 (6)	2 (5)	6 (15)
		胸膜肥厚/癒着	1 (3)	4 (11)	0 (0)	↑8 (25)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (5)
	脾臓	検査動物数	36	38	26	32	42	48	44	39
		褐色色素の増加	0 (0)	1 (3)	2 (8)	↑7 (22)	1 (2)	7 (15)	2 (5)	↑12 (31)
		検査動物数	65	36	43	65	65	19	29	65
全動物 <sup>1)</sup>	皮膚	検査動物数	65	36	43	65	65	19	29	65
		無毛症	16 (25)	15 (42)	↑20 (47)	16 (25)	11 (17)	5 (26)	8 (28)	16 (25)
		痂皮	6 (9)	5 (14)	↑12 (28)	6 (9)	2 (3)	4 (21)	2 (7)	3 (5)
	肺	検査動物数	65	64	65	65	65	65	65	65
		肺胸膜/被膜:炎症	5 (8)	7 (11)	1 (2)	↑15 (23)	7 (11)	3 (5)	3 (5)	9 (14)
		胸膜肥厚/癒着	5 (8)	5 (8)	0 (0)	↑17 (26)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	5 (8)
	脾臓	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
		褐色色素の増加	0 (0)	3 (5)	2 (3)	↑19 (29)	3 (5)	7 (11)	4 (6)	↑27 (42)
	膀胱	検査動物数	65	30	40	65	63	17	21	64
		著しい膨満	12 (18)	↑14 (47)	↑18 (45)	12 (18)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (2)
	精囊腺	検査動物数	65	34	42	65	-	-	-	-
		亜急性(慢性活動性)/慢性炎症	4 (6)	5 (15)	↑9 (21)	2 (3)	-	-	-	-
凝固/分解分泌物		3 (5)	5 (15)	↑11 (26)	8 (12)	-	-	-	-	
子宮	検査動物数	-	-	-	-	65	60	55	65	
	子宮頸:間質肥厚/過形成	-	-	-	-	1 (2)	1 (2)	↑6 (11)	5 (8)	
縦隔組織	検査動物数	3	3	3	15	3	4	2	6	
	肉芽腫性炎症	0 (0)	2 (67)	0 (0)	↑15 (100)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	4 (67)	

( )内の数値は申請者が算出した発生割合(%)を示す。

Fisherの直接確率検定、↑: p<0.05、-: 該当無し

1) 100及び250mg/kg/日群については、肝臓・腎臓・肺・脾臓・縦隔組織及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-1. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	100	250	1000	0	100	250	1000
	臓器	所見								
死亡・ 切迫屠殺	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	23	15	21	26
		腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	骨	検査動物数	0	0	1	1	1	1	1	1
		骨原性肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	肺	検査動物数	29	27	39	33	23	17	21	26
		細気管支／肺胞腺腫(B)	1	2	1	0	1	0	0	2
		細気管支／肺胞癌(M)	0	1	1	1	1	0	1	0
	肝臓	検査動物数	29	27	39	33	23	17	21	26
		肝細胞腺腫(B)	1	4	1	3	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	29	27	39	33	23	17	21	26
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	精嚢腺	検査動物数	29	27	39	33	-	-	-	-
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	-	-	-	-
	前立腺	検査動物数	29	27	39	33	-	-	-	-
		肉腫(NOS)(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣	検査動物数	29	27	39	33	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	23	17	21	26
		血管腫(B)	-	-	-	-	1	1	1	0
		嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	23	17	21	26
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	2	1	1	1
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	2
		顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0	
血管腫(B)		-	-	-	-	1	0	1	0	
線維肉腫(M)		-	-	-	-	1	0	0	0	
脳	検査動物数	29	27	39	33	23	17	21	26	
	悪性膠腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
造血組織	検査動物数	2	2	2	3	7	6	3	4	
	リンパ腫(M)	2	1	2	2	7	6	2	4	
	組織球性肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	1	0	

-: 該当無し、(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-2. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	100	250	1000	0	100	250	1000
	臓器	所見								
最終屠殺	皮膚	検査動物数	36	9	4	32	42	2	8	39
		基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	42	0	0	39
		腺癌(M)	-	-	-	-	2	0	0	0
	後腹膜 リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	大腿骨	検査動物数	36	0	0	32	42	0	0	39
		骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿骨 骨髓	検査動物数	36	0	0	32	42	0	0	39
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨	検査動物数	1	0	0	0	1	1	2	1
		骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	2	0
	肺	検査動物数	36	37	26	32	42	48	44	39
		細気管支/肺胞腺腫(B)	6	6	5	6	9	5	5	5
		細気管支/肺胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	1
	甲状腺	検査動物数	36	0	0	31	42	0	0	39
		濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	36	38	26	32	42	48	44	39
		肝細胞腺腫(B)	5	5	3	2	0	2	0	0
		血管腫(B)	1	0	1	0	4	0	0	0
		肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	36	38	26	32	42	48	44	39
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫(B)	1	1	0	0	0	1	0	0
	副腎	検査動物数	32	0	0	31	42	1	0	39
		皮質:腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質:癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	検査動物数	36	3	1	32	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	2	0	0	0	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	42	33	36	39
血管腫(B)		-	-	-	-	0	1	1	1	
嚢胞腺腫(B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
セルトリ細胞腫(B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
子宮	検査動物数	-	-	-	-	42	43	34	39	
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	3	1	2	3	
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	1	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	3	0	1	3	
	血管腫(B)	-	-	-	-	0	2	1	0	
	子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0	

-: 該当無し、(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-3. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	100	250	1000	0	100	250	1000
	臓器	所見								
最終 屠殺	ハーダー 腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻/鼻甲 介切片3	検査動物数	36	0	0	32	42	0	0	39
		歯芽腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	造血組織	検査動物数	0	0	0	2	6	1	5	5
		リンパ腫(M)	0	0	0	2	3	1	4	3
組織球性肉腫(M)		0	0	0	0	3	0	1	2	
全 動物 1)	皮膚	検査動物数	65	36	43	65	65	19	29	65
		基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	65	15	21	65
		腺癌(M)	-	-	-	-	2	0	1	0
	後腹膜 リンパ節	検査動物数	1	2	0	2	2	2	0	1
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	大腿骨	検査動物数	65	27	39	65	65	17	21	65
		骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿骨 骨髓	検査動物数	65	27	39	65	65	17	21	65
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨	検査動物数	1	0	1	1	2	2	3	2
		骨原性肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	2	0
	肺	検査動物数	65	64	65	65	65	65	65	65
		細気管支/肺胞腺腫(B)	7	8	6	6	10	5	5	7
		細気管支/肺胞癌(M)	0	2	2	1	1	0	1	1
	甲状腺	検査動物数	65	26	38	63	64	17	21	65
		濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
		肝細胞腺腫(B)	6	9	4	5	0	2	0	0
		血管腫(B)	1	0	1	1	4	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	2
		血管腫(B)	1	1	0	0	0	1	0	0
	副腎	検査動物数	61	27	38	64	65	18	21	65
皮質:腺腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
皮質:癌(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
線維肉腫(M)		1	0	0	0	-	-	-	-	
前立腺	検査動物数	64	28	41	65	-	-	-	-	
	肉腫(NOS)(M)	0	0	1	0	-	-	-	-	

-: 該当無し、(B):原発性良性腫瘍、(M):原発性悪性腫瘍

1) 100及び250mg/kg/日群については、肝臓・腎臓・肺・脾臓・縦隔組織及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-4. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	100	250	1000	0	100	250	1000
	臓器	所見								
全 動 物 <sup>1)</sup>	精巣	検査動物数	65	30	40	65	-	-	-	-
		間質細胞腫(B)	2	0	0	1	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	65	50	57	65
		血管腫(B)	-	-	-	-	1	2	2	1
		嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	1
		セルトリ細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	65	60	55	65
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	5	2	3	4
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	1	3
		顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	3	0	2	3
		血管腫(B)	-	-	-	-	1	2	2	0
		線維肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	脳	検査動物数	65	27	39	65	65	17	21	65
		悪性膠腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーター 腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻/鼻甲 介切片3	検査動物数	65	27	39	65	65	17	21	65
		歯芽腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	造血組織	検査動物数	2	2	2	5	13	7	8	9
		リンパ腫(M)	2	1	2	4	10	7	6	7
		組織球性肉腫(M)	0	1	0	1	3	0	2	2
	合 計	検査動物数		65	65	65	65	65	65	65
腫瘍数		良性	18	21	11	15	26	15	17	19
		悪性	5	4	6	8	21	9	13	16
腫瘍総数		23	25	17	23	47	24	30	35	
担腫瘍動物数		良性	18	16	8	13	22	13	14	16
		悪性	5	4	5	8	19	9	13	15
担腫瘍動物数		22	17	13	20	35	21	24	26	

-: 該当無し、(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍

1) 100 及び 250mg/kg/日群については、肝臓・腎臓・肺・脾臓・縦隔組織及び肉眼的病変部を除き死亡・切迫屠殺動物のみを検査対象とした。

[申請者注] 報告書では悪性腫瘍数に転移先部位における腫瘍も含まれているが、本抄録にはそれらを除く原発性悪性腫瘍のみを悪性腫瘍数として示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

① ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 T-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

供試動物: CriGlxBrlHan:WI 系ラット、1 群雌雄各 25 匹、開始時 35 日齢、  
体重: 雄 104~126g、雌 88~109g

投与期間: P 世代: 投与開始から F1 児離乳時までの 36 週間、F1 世代: 離乳時から F2 児離乳時までの 18 週間 ( ; 但し、以下に詳述の如く、P 世代において 2 回の交配を実施)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース CB 30.000(CMC)水溶液に懸濁して 0、12、30 及び 75mg/kg/日の投与量で強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とし、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。投与量は、最新の体重に基づいて算出した。第 1 回目の交配において、75mg/kg/日群の雌親動物に摂餌量及び体重増加量の低下、さらには全身状態の悪化が認められ、児動物に対しても生存率、哺育率の低下、体重増加抑制などの影響が認められたため、F1 児を離乳時に全例安楽死させた。この時点から親動物への投与量を 0、12、20 及び 50mg/kg/日に変更し、1 回目と同じ方法を用いて、同じ親動物を同じ交配相手で新たに再交配させて第 2 産児を得た。2 回の交配の各世代と投与量との関係及び各世代の呼称を下表に示した。

P 世代				F1 世代		
	F1 産児	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	F2 産児	投与量 (mg/kg/日)	投与期間
P1 (1 回目交配)	F1A	0, 12, 30, 75		-	-	-
P2 (2 回目交配)	F1B	0, 12, 20, 50		F2	0, 12, 20, 50	

注) F1A は離乳時に全生存例を安楽死させたため、選抜は実施しなかった。

用量設定根拠:

交配、調整、選抜及び観察・検査項目：概要を表 1、表 2 にまとめた。

一般状態及び死亡率：全動物について全投与期間に毎日一般状態および生死を観察した。雌親動物では出産及び哺育状態についても観察した。

体重：雄は全投与期間を通じて週 1 回、雌では育成期間中は週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、7、14 及び 20 日、哺育期間中は分娩後 0、1、4、7、14 及び 21 日に測定した。

摂餌量：育成期間中は雌雄とも週 1 回測定した。雌親動物については妊娠 0-7、7-14 及び 14-20 日、分娩後 1-4、4-7 及び 7-14 日についても測定した。なお、分娩後 14-21 日の間は児動物による摂餌の影響が含まれるため、測定しなかった。

交尾及び妊娠の確認：同群内の雌雄を 1 対 1 で同居させ(例外:対照群の雄 1 例が死亡したため、その場合のみ雌 2 匹に対して雄 1 匹で交配した)、翌朝、膣垢中に精子を認めた場合に交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。妊娠の有無は、分娩又は肉眼的病理検査時における子宮の着床痕の有無を調べることにより確認した。

繁殖性に関する指標：育成、交配、妊娠及び哺育期間に次の指標について調べた。

発情周期：発情期の長さ及び異常の有無を交配前 3 週間に検査した。

交尾率(%)：(交尾した動物数/交配に用いた動物数) × 100

交配日数：雌の膣垢中に精子が検出されるまでの日数

雌の受胎率(%)：(妊娠した動物数/交尾した雌動物数) × 100

雄の受胎率(%)：(妊娠させた動物数/交尾した雄動物数) × 100

妊娠期間：交尾を認めた日から分娩までの日数

出産率(%)：(生存児を出産した雌動物数/妊娠した雌動物数) × 100

出生率(%)：(生存児数/出産児数) × 100

着床数(F1 世代のみ\*)：子宮内の着床痕の数

着床後胚損失率(%) (F1 世代のみ\*)：(着床数-出産児数)/着床数 × 100

出産児数および性比(%)：出産後 0 日の各腹ごとの生存児と死産児の合計値を算出し、群の平均値として示した。性比は(雄または雌の生存児数/出産児数) × 100

哺育中の児動物の観察：全生存児について以下の項目を検査した。なお、出生日を生後 0 日とした。

\*1 P 世代においては、P1 と P2 の 2 度の交配を実施した。従って、P2 世代における出産後の最終解剖時に認められた着床痕が、P1 及び P2 のいずれの妊娠時に形成されたものか判別できないため、P 世代の着床数を不採用とした。また、着床数を用いて計算する着床後胚損失率についても不採用とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

生存率(%)： 生後4日(調整前)の生存児数/生後0日の生存児数×100

哺育率(離乳率、%)： 生後21日の生存児数/生後4日(調整後)の生存児数×100

一般状態： 毎日観察した。

児体重： 生後1、4(調整前後)、7、14及び21日に個体別に測定し、母体ごとに雌雄別及び雌雄混合の平均値を算出した。

児動物の性成熟： F1親動物として選抜された全てのF1B児動物について、雄は包皮分離、雌は膣開口を指標に観察し、完了日齢及び当該日の体重を測定した。

剖検： 各世代の全親動物は児動物の離乳後に剖検を実施した。F1親動物として選抜されなかった児動物については、死亡時及び生後4日の選抜時または離乳時に剖検を実施した。

臓器重量：

親動物： P世代及びF1世代のすべての親動物について剖検後に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

卵巣、子宮(卵管、子宮頸部を含む)、精巣、精巣上体(尾部、全体)、凝固腺を伴う精囊腺(精液を含む)、前立腺、脳、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、

児動物： F1A、F1B及びF2児動物については離乳時に各腹雌雄各1匹の脳、脾臓、胸腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

病理組織学的検査： P世代及びF1世代の対照群及び50mg/kg/日群のすべての親動物について、以下の組織の病理組織学的検査を実施した。12mg/kg/日群及び20mg/kg/日群については受精能の低下が疑われた雄および妊娠しなかった雌親動物について以下の組織を、その他の親動物は肉眼的病変部のみを検査対象とした。

卵巣、卵管、子宮、子宮頸部、膣、左精巣、左精巣上体(頭部、体部、尾部)、精囊腺、凝固腺、前立腺、下垂体、副腎及び肉眼的病変部位

卵胞検査： 病理組織学的検査の卵巣を用いてPlowchalkらの定義に従って原始卵胞、発育卵胞数を計数し、卵胞型別分類(DOFC)を行った。F1動物の50mg/kg/日群においてDOFCの異常が認められなかったため、ガイドラインに従ってP世代の検査は実施しなかった。また、20mg/kg/日群については非妊娠動物についてのみ検査した。

精子検査： P世代及びF1世代の剖検時に右精巣及び右精巣上体尾部を摘出し、精子数、精子運動性、精子の形態検査を行った。精子数は精巣及び精巣上体をホモジナイズして顕微鏡下で精子頭部数を計数した。精子数及び精子形態学的検査は対照群及び50mg/kg/日群について実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1 試験方法の概要:P1 世代

世代	期間(週)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P1	育成(10週)	雌雄各 35 日齢より投与開始	一般状態及び生死を毎日観察 体重、摂餌量を週 1 回測定 交配開始 3 週間前から発情周期を検査
	交配(2週)	雌雄 1 対 1(または 2 対 1)で交配 交配は膣垢中の精子の有無で確認(妊娠 0 日)	交配状況の観察 体重、摂餌量を週 1 回測定
	妊娠(3週)		体重を妊娠 0、7、14、20 日に測定 摂餌量を妊娠 0-7、7-14、14-20 日に測定
	出産 (F1A 産児)		出産状況の観察: 妊娠期間、出産率
	哺育(3週)		体重を分娩後 0、1、4、7、14、21 日に測定 摂餌量を分娩後 1-4、4-7、7-14 日に測定
	離乳 (生後 21 日)	親動物は再交配(P2)	
F1A	出産		出産状況の観察: 生存児数、死産児数、性別、出生率
	哺育(3週)	生後 4 日、各同腹児数を雄 4 匹、雌 4 匹に調整(不可能な場合、雌雄計 8 匹)	出生後 0、4、21 日の生存児数 体重を出生後 1、4(調整前後)、7、14 および 21 日に測定、 剖検を途中死亡及び 4 日目屠殺児について実施
	離乳 (生後 21 日)	全生存児を屠殺	剖検を全生存児について実施 各腹雌雄各 1 匹の臓器重量測定(脳、脾臓、胸腺)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-1 試験方法の概要:P2 世代

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P2	育成(10週)	F1A産児離乳時から投与開始	一般状態及び生死を毎日観察 体重、摂餌量を週1回測定 交配開始3週間前から発情周期を検査
	交配(2週)	雌雄1対1(または2対1)で交配。 交配は膣垢中の精子の有無で確認(妊娠0日)	交配状況の観察 体重、摂餌量を週1回測定、
	妊娠(3週)		体重を妊娠0、7、14、20日に測定 摂餌量を妊娠0-7、7-14、14-20日に測定
	出産 (F1B産児)		出産状況の観察: 妊娠期間、出産率
	哺育(3週)		体重を分娩後0、1、4、7、14、21日に測定 摂餌量を分娩後1-4、4-7、7-14に測定
	離乳 (生後21日)	P2親動物を全例屠殺	臓器重量測定及び病理学的検査 雄親動物の精子検査
F1B	出産		出産状況の観察: 生存児数、死産児数、性別、出生率
	哺育(3週)	生後4日、各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)	出生後0、4、21日後の生存児数 体重を出生後1、4(調整前後)、7、14および21日に測定 剖検を途中死亡及び4日目屠殺児について実施
	離乳 (生後21日)	継代用の各群雌雄各25匹ずつを各腹から1~2匹を無作為に選抜	剖検を継代用以外の児動物について実施 各腹雌雄各1匹の臓器重量測定(脳、脾臓、胸腺)
	育成(10週)	(P2世代に準ずる)	(P2世代に準ずる) 発育分化の観察(包皮分離、膣開口)
	交配(2週)	(P2世代に準ずる)	(P2世代に準ずる)
	妊娠(3週)	(P2世代に準ずる)	(P2世代に準ずる)
	出産 (F2産児)		(P2世代に準ずる)
	哺育(3週)	(P2世代に準ずる)	(P2世代に準ずる)
	離乳 (生後21日)	F1親動物を全例屠殺	(P2世代に準ずる) 卵胞検査(卵胞型別分類)を実施 雌の着床痕数の計数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-2 (続き)

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F2	出産		(F1世代に準ずる)
	哺育(3週)	生後4日、各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)	(F1世代に準ずる)
	離乳 (生後21日)	F2児動物を全例屠殺	(全生存児についてP2~F1世代に準ずる)

試験結果: 結果の概要を表3及び表4に示した。表3には1回目の交配によるP世代の結果(P1親動物、F1A児動物)を、表4には2回目の交配によるP世代の結果(P2親動物、F1B児動物)ならびにF1世代の結果を各々まとめた。投与群において認められた主な所見及び検体投与によると考えられる所見は次の通りであった。

P世代(親動物:P1、児動物:F1A) / 1回目交配

#### 親動物

一般状態及び死亡率: 対照群の雄親動物1例が誤投与により死亡したが、他のいずれの群においても死亡例はなかった。一般状態観察において75mg/kg/日群で、全身状態の悪化を示す雌動物が交配前の育成期間中(11例)、妊娠期間中(6例)及び哺育期間中(5例)認められた。また育成期間中の1例は立毛を伴っていた。他に雌動物において全身状態の悪化が認められたのは、30mg/kg/日群の一例のみであった。他の全ての一般状態所見(脱毛等)は、その所見の発生が散発的であるかもしくは毒性学的意義がないと考えられた。

75mg/kg/日群の母動物6例において、全てあるいはほとんど全ての同腹児の死亡あるいは喰殺がみられた。これら母動物のうち4例の児動物において、胃に内容物が認められない動物が増加していたことから、授乳が不十分であったと考えられた。

体重変化: 全投与期間にわたって雌75mg/kg/日群の体重が、対照群に比べ統計学的に有意な低値を示した。体重増加量も、交配前及び妊娠0-7日の間に統計学的に有意に低下した。雌30mg/kg/日群の妊娠初期(0-7日)の体重増加量が有意に低下したが、一過性の変化であり、他の観察期間に変化がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

摂餌量: 交配前、妊娠、哺育期間を通し、雌75mg/kg/日群の摂餌量が、統計学的に有意に低下した。

#### 親動物の繁殖能力

発情周期: 統計学的に有意な発情周期の延長が75mg/kg/日群でみられたが、2例の雌の著しい発情周期の延長によるものであり、2回目の交配(P2)においては同様の変化はみられなかった。また、その1例が重篤な慢性糸球体腎炎で死亡したため、発情周期の延長は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

自然発症性のものであり、検体投与の影響ではないと判断された。

交尾率、交配日数： 交尾率及び交配日数に、検体投与群と対照群との間に有意差はなかった。

妊娠数、受胎率： 75mg/kg/日群の妊娠動物数(18例)が統計学的に有意に減少した。従って、雌雄それぞれの受胎率は統計学的に有意に低下した。非妊娠動物のうち1例は陰垢中に精子の確認ができなかった。また、妊娠の認められなかった雌雄の2組は2回目の交配(P2)においても非妊娠であった。雌雄 30mg/kg/日群の受胎率(いずれも84%)がやや低下したが、背景データ(いずれも84~100%)の範囲内であったため、検体投与の影響ではないと判断された。

妊娠期間： 検体投与群と対照群との間に差はなかった。

出産率： 検体投与群と対照群との間に差はなかった。

#### 児動物

出産児数、出生率： 平均出産児数及び出生率に、検体投与群と対照群との間に統計学的有意差はなかった。

性比： 検体投与群と対照群との間に差はなかった。

一般状態： 検体投与に関連した毒性症状は認められなかった。

生存率、哺育率： 75mg/kg/日群の母動物の授乳が不十分であったことに起因する喰殺された児動物数及び計画屠殺前に死亡した児動物数が統計学的に有意に増加した。これに伴い、同群の生存率(対照群の99%に対し93%)、哺育率(対照群の100%に対し70%)ともに統計学的に有意に低下した。

体重： 75mg/kg/日群において、生後4及び7日の児動物の体重ならびに生後1日から4日及び4日から7日の体重増加量が対照群に比べ有意に低下した。多数の児動物が死亡した後の体重(生後14及び21日)及び体重増加量(生後7~21日)は、相当する対照値と同等であった。

剖検： 75mg/kg/日群において、胃に内容物が認められない児動物数が、統計学的に有意に増加した。

臓器重量： 雄及び全児動物における絶対脳重量の統計学的に有意な低下が、12及び75mg/kg/日の2群で認められたが、相対脳重量に影響はみられなかった。用量相関性が認められず、個々の値(測定値12及び75mg/kg/日群、それぞれ1.317~1.582及び1.222~1.533g)が対照群の背景データの範囲内(0.888~1.697g)であったこと、さらにはP2世代の児動物において同様の影響がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

P世代(親動物:P2、児動物:F1B)/2回目交配、ならびにF1世代(児動物:F2)

#### 親動物

一般状態及び死亡率： P2親動物ではいずれの群においても雄親動物に死亡例はなかったが、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

50mg/kg/日群の雌 2 例に死亡が認められた。1 例は分娩中に死亡したが、病理検査において死因は特定されなかった。他の 1 例は、死亡直前に全身状態の悪化及び体温低下を示した。また、病理組織学的検査結果から、死因は重度の慢性進行性糸球体腎炎によるものと考えられた。20mg/kg/日群の雌 2 例にも死亡が認められたが、同様に死因は重度の慢性進行性糸球体腎炎によるものと考えられ、自然発症性の変化であり、検体投与による影響ではないと判断された。F1 世代では、対照群の雄親動物 1 例が誤投与により死亡したが、他のいずれの群においても死亡例はなかった。

一般状態観察において P2 親動物の 50mg/kg/日群で、全身状態の悪化を示す雌動物数が交配前の育成期間中(7 例)、妊娠期間中(3 例)増加した。また 1 例は体温低下を伴っていた。P2 及び F1 親動物においてみられた他の全ての一般状態所見(脱毛等)は、その所見の発生が散発的であるかもしくは毒性学的意義がないと考えられた。

P2 親動物の 50mg/kg/日群の母動物 3 例において、完全な同腹児損失がみられた。これら母動物のうち 1 例において授乳が不十分であった。また他の 1 例は、全身状態の悪化により、出産後の処理を適切に行わなかった。

**体重変化:** 全投与期間にわたって P2 の 50mg/kg/日群で、雌の体重が対照群に比べ統計学的に有意な低値を示したが、体重増加量に影響は認められなかった。F1 世代においては、20mg/kg/日群の雄動物で、体重及び体重増加量に統計学的に有意な高値を散発的に認めたが、用量相関性はみられず、毒性学的意義はないと考えられた。同 20mg/kg/日群の雌動物では、哺育期間中の体重増加量が統計学的に有意に低下したが、偶発的な変化と考えられた。

[申請者注] P2 雌 50mg/kg/日群の体重の低値は、投与開始時で既に認められたことから、P1 において誘発された体重増加抑制に起因するものであり、50mg/kg/日の検体投与によって誘発されたものではないと考えられた。F1 世代の 20mg/kg/日群の雌動物において哺育期間中の体重増加量の統計学的に有意な低下が認められたが、12 および 50mg/kg/日群において変化は認められなかった。また、体重及び摂餌量に影響も認められなかった。

**摂餌量:** P2 の 20mg/kg/日群の雌動物で、交配前の摂餌量が、対照群に比べ統計学的に有意に増加した他に変化を認めなかった。

**剖検:** P2 の 50mg/kg/日群の雌動物で、腺胃粘膜のびらん/潰瘍の発生率がやや増加したが、明確な用量相関関係が認められず、また、F1 親動物に同様の影響が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

**臓器重量:** P2 の 50mg/kg/日群の雄動物で肝臓の絶対重量および雌の副腎ならびに甲状腺の相対重量が統計学的に有意に増加した。雄の肝絶対重量の増加は、相対重量に影響が認められなかったことから、最終体重がわずかに増加したことに起因する偶発的な変化であると考えられた。一方、雌の副腎および甲状腺の相対重量の増加は、絶対重量に変化がみられなかったことから、最終体重がわずかに減少したことに起因する変化であると判断された。

F1 世代においては、50mg/kg/日群の雌動物で甲状腺の絶対重量が統計学的に有意に増加したが、相対重量に変化がみられなかったことから、偶発的な変化であり、検体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与の影響ではないと判断された。雄動物では、20mg/kg/日群で肝臓および腎臓の絶対重量の統計学的に有意な増加、精囊腺の絶対重量及び精巣上体(尾部および全体)、下垂体、前立腺、精囊腺、精巣の相対重量の有意な低下が認められたが、最終体重の偶発的な増加に関連した変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。また、12mg/kg/日群で精巣上体の絶対重量(全体)及び相対重量(尾部及び全体)の統計学的に有意な低下が認められたが、用量相関性がみられないため、偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

[申請者注] P2 の 50mg/kg/日群の雄で肝絶対重量の増加が認められているが、相対重量に有意な変化はみられず、関連すると考えられる組織学的な変化も認められなかった。F1 世代の雌の 50mg/kg/日群で甲状腺絶対重量の増加が認められているが、軽微な変化であり、相対重量に有意な変化はみられず、また、関連すると考えられる組織学的な変化も認められなかった。F1 世代の雄の 20mg/kg/日群で肝臓及び腎臓の絶対重量の有意な増加、ならびに精囊腺、精巣上体、下垂体、前立腺、精巣の絶対重量あるいは相対重量の有意な低下が認められ、また、12mg/kg/日群で精巣上体の絶対重量及び相対重量の有意な低下が認められているが、いずれも高用量群(50mg/kg/日)で同様の変化は認められなかった。さらに臓器重量の変化に関連すると考えられる組織学的変化も認められなかった。

病理組織学的検査： P2 及び F1 親動物いずれにおいても、雌雄の生殖器官への検体投与の影響を認めなかった。

#### 親動物の繁殖能力

発情周期： P2 及び F1 いずれにおいても、検体投与群と対照群との間に差はなかった。

交尾率、交配日数： P2 及び F1 いずれにおいても、交尾率及び交配日数ともに、検体投与群と対照群との間に差はなかった。

妊娠数、受胎率： P2 及び F1 いずれにおいても、妊娠数及び受胎率ともに、検体投与群と対照群との間に差はなかった。

妊娠期間： P2 及び F1 いずれにおいても、検体投与群と対照群との間に差はなかった。

出産率： P2 及び F1 いずれにおいても、検体投与群と対照群との間に差はなかった。

着床数： 検体投与群と対照群との間に差はなかった(F1 世代のみ)

精子検査及び卵胞検査：精子検査(P2、F1 両世代)及び卵胞検査(F1 世代のみ)いずれにおいても、検体投与の影響を認めなかった。

#### 児動物

出産児数、出生率： F1 児及びF2 児いずれについても、平均出産児数に検体投与群と対照群との間に有意差はなかったが、F1 児 50mg/kg/日群の死産児数が統計学的に有意に増加した。そのため同群の出生率が 94%と対照群の 99%に対して有意に低下し、また、背景データの範囲(96~100%)よりもわずかに低い値であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性比： F1 児及びF2 児いずれについても、検体投与群と対照群との間に差はなかった。

生存率、哺育率： F1 児 50mg/kg/日群において、母動物の授乳が不十分だったことに起因する喰殺された児動物数及び計画屠殺前に死亡した児動物数が統計学的に有意に増加した。これに伴い、同群の生存率及び哺育率ともに、対照群の 100%に対して 92%と統計学的に有意に低下した。

一般状態： F1 児 50mg/kg/日群において小眼球症が 1 例のみに認められたが、1 例のみの変化であり、より重篤な無眼球症が背景データ(0.0~0.8%)において時折認められることから検体投与の影響ではないと考えられた。その他の F1 児及び F2 児については哺育期間中に毒性症状は認められなかった。

体重： F1 児及びF2 児いずれについても、哺育期間の体重及び体重増加量ともに、検体投与群と対照群との間に差がなかった。

性成熟： F1 児動物の包皮分離及び陰開口の完了日齢いずれについても、検体投与群と対照群との間に差がなかった。

剖検： F1 児 50mg/kg/日群の死亡率の増加に関連して、自己融解の発生率が統計学的に有意に増加した。その他の所見は、用量相関性がみられず、背景データの範囲内であったため、検体投与による影響はないと考えられた。

臓器重量： F1 児及びF2 児いずれについても、検体投与群と対照群との間に臓器重量の差を認めなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって検体を強制経口投与した場合、P1 の親動物の 75mg/kg/日群で受胎率の低下がみられ、また、雌では全身状態の悪化などの毒性症状ならびに体重、体重増加量及び摂餌量の低下が認められた。P2 の雌親動物の 50 mg/kg/日群においても、P1 と同様に全身状態の悪化を示す個体の増加が認められた。P 世代の児動物においては 75mg/kg/日群(F1A)で生存率および哺育率の低下、さらに 50mg/kg/日群(F1B)では出生率の低下も認められた。また、75mg/kg/日群(F1A)では生後 7 日までの体重増加抑制および体重増加量の低下が認められ、剖検において胃の内容物が認められないあるいは減少した個体の頻度の増加が認められた。

従って、親動物および児動物の一般毒性に関する無毒性量(NOEL)は、20mg/kg/日であると判断される。受胎能については 50 mg/kg/日、繁殖能及び発生毒性(出生児の成長及び発育)については 20 mg/kg/日と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-1 繁殖試験結果概要:P 世代(P1)

世代		親:P1 児:F1A					
投与量 (mg/kg/日)		0	12	30	75		
動物数	雄	25	25	25	25		
	雌	25	25	25	25		
一般状態	雄		全身状態悪化(1)* 体温低下(1)	右眼角膜混濁(1)	-	右眼球突出(1)	
	雌	交配前	-	-	全身状態悪化(1) 局所脱毛(3)	全身状態悪化(11) 局所脱毛(5) 立毛(1)	
		妊娠中	-	-	全身状態悪化(1) 局所脱毛(3)	全身状態悪化(6) 局所脱毛(5)	
		哺育中	-	-	局所脱毛(3)	全身状態悪化(5) 局所脱毛(5)	
不十分な授乳を行った母動物数		0	0	1	4		
死亡	雄		1(誤投与)	0	0	0	
	雌		0	0	0	0	
親動物	雄		-	-	-	-	
	雌	交配前	1週	-	-	↓96	
			2~10週	-	-	↓86~93	
		妊娠中:0、7、14、20日		-	-	-	↓89~90
		哺育中	0、1、4、7、14日	-	-	-	↓89~92
	21日		-	-	-	↓93	
体重増加量	雄		1-2週	-	↑110	-	
			12~16週	-	-	↑138~333	
	雌	交配前	0-1週	-	-	↓76	
			1-2週	-	-	↓76	
			4-5週	-	-	↓68	
			9-10週	-	-	↓170	
			0-10週	-	-	↓73	
		妊娠中:0-7日		-	-	↓78	↓75
哺育中		-	-	-	-		
摂餌量	雄		9-10週	-	-	↓94	
	雌	交配前	0-1週	-	-	↓95	
			1~10週	-	-	↓75~91	
		妊娠中:0-7日		-	-	-	↓84
		哺育中	1-4日	-	-	-	↓84
			4-7日	-	-	-	↓85
7-14日	-		-	-	↓76		

注) Dunnett 検定(両側) ↑ ↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

体重、体重増加量、摂餌量の表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

\*:( )内の数値は異常動物数を示す。 -:変化を認めず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-2 (続き)

世代		親:P1 児:F1A					
投与量 (mg/kg/日)		0	12	30	75		
親	発情周期(発情期から発情期までの日数)	4.2	4.1	4.2	↑ 5.4		
	交尾率(%)	雄	100	100	100	96	
		雌	100	100	100	96	
	妊娠数	23	25	21	↓ 18		
	交配日数	1-4 日	24	25	25	22	
		5-8 日	1	0	0	2	
	動物	非妊娠数	1	0	4	↑ 7	
	動物	受胎率(%)	雄	96	100	84	↓ 72
			雌	96	100	84	↓ 75
	動物	妊娠期間(日)	22.1	22.1	22.2	22.2	
動物	出産率(%)	100	100	100	100		
動物	死産児を持つ母動物数	0	3	1	2		
動物	全児が死産の母動物数	0	0	0	0		
児	出産児数	総数	257	284	199	165	
		平均	10.7	11.4	9.5	9.2	
	生存児数	総数	257	↑ 279	197	163	
	死産児数	総数	0	↑ 5	2	2	
	出生率(%)	平均	100	98	99	99	
	動物	死亡動物数	1	1	3	↑ 43	
	動物	切迫屠殺	0	0	0	0	
	動物	喰殺	0	2	1	↑ 7	
	動物	事故死	1	0	0	0	
	動物	死亡 (経日的変化)	0 日	0	0	0	0
1-4 日			1	3	3	12	
5-7 日			0	0	1	24	
8-14 日			0	0	0	14	
15-21 日			0	0	0	0	
生存児数		0-4 日(調整前)	255	276	194	↓ 151	
	4-21 日(調整後)	188	195	151	↓ 90		
動物	生存率(%)	99	99	98	↓ 93		
動物	哺育率(%)	100	100	99	↓ 70		

注) 発情周期は Dunnett 検定(両側)、その他は Fisher 直接確率検定(片側) ↑ ↓:  $p < 0.05$ 、  
 ↑ ↓:  $p < 0.01$



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3-3 (続き)

世代				親:P1 児:F1A				
投与量 (mg/kg/日)				0	12	30	75	
動物	性比(%) 雄/全児動物	0日		44.4	46.6	57.9	44.2	
		21日		46.8	48.2	57.0	46.7	
	一般状態				-	-	-	-
	哺育期間の体重	雄	4日(調整後)		-	-	-	-
			7日		-	-	-	↓90
		合計	4日(調整後)		-	-	-	↓91
			7日		-	-	-	↓87
	哺育期間の体重増加量	雄	1-4日		-	-	-	↓74
			4-7日		-	-	-	↓82
		雌	1-4日		-	-	-	↓71
			4-7日		-	-	-	↓76
	臓器重量	雄	絶対	脳	-	↓97	-	↓95
		雌	絶対	脳	-	-	-	-
		合計	絶対	脳	-	↓98	-	↓94
	剖検	検査動物数			257	282	198	158
		胃内容物の残留なし	児動物数		0	0	1	33
同腹児数			0	0	1	↑9		
児動物/同腹児			0.0	0.0	0.4	↑23.3		
所見が認められた児動物の総数		児動物数		7	4	9	38	
		同腹児数		6	2	5	↑11	
	児動物/同腹児		3.2	1.5	6.0	↑26.4		

注) 体重及び体重増加量は Dunnett 検定(両側)、臓器重量は Wilcoxon 検定(片側)、剖検所見は Wilcoxon 検定(片側) ↑ ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

体重、体重増加量、臓器重量の表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

-: 変化を認めず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4-1 繁殖試験結果概要:P 世代(P2)

世代		親:P2 児:F1B				親:F1 児:F2					
投与量 (mg/kg/日)		0	12	20	50	0	12	20	50		
親 動物	動物数	雄 雌	24 25	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25		
	一般状態	雄	—	右眼角膜混濁(1)	—	右眼眼球突出(1)	全身状態悪化(1)、	全身状態悪化(1)、被毛汚染(1)、立毛(1)	—	—	
		雌	交配前	局所脱毛(2)	左腋窩部乳腺の腫瘍(1)、局所脱毛(1)	全身状態悪化(1)、局所脱毛(3)	右眼眼球突出(1)、全身状態悪化(7)、体温低下(1)、局所脱毛(4)	呼吸困難(1)、立毛(1)	局所脱毛(1)、	尾の短縮(1)、局所脱毛(2)	—
			妊娠中	局所脱毛(1)	左腋窩部乳腺の腫瘍(1)、局所脱毛(1)	全身状態悪化(1)、局所脱毛(3)	右眼眼球突出(1)、全身状態悪化(3)、被毛汚染(1)、局所脱毛(2)	—	—	—	—
			哺育中	局所脱毛(2)	左腋窩部乳腺の腫瘍(1)、局所脱毛(1)	局所脱毛(3)	全身状態悪化(1)、被毛汚染(1)、局所脱毛(2)	—	—	—	—
	授乳が不十分であった母動物数		0	1	0	1	1	0	0	0	
	死亡	雄	0	0	0	0	1	1	0	0	
		雌	0	0	2	2 <sup>#</sup>	1 <sup>*</sup>	0	0	0	

注) 表中の( )内の数値は異常動物数を示す。

#: 1例は分娩中に死亡、\*: 誤投与、-: 変化を認めず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4-2(続き)

世代			親:P2 児:F1B				親:F1 児:F2			
投与量 (mg/kg/日)			0	12	20	50	0	12	20	50
親動物	体重	雄	9~13、15、16週		-	-	-	-	↑107~108	-
		雌	交配前	0~3、5、10週	-	-	↓91~93	-	-	-
				4、6~9週	-	-	↓94	-	-	-
			妊娠中	0、7、14日	-	-	↓93~94	-	-	-
	哺乳中	4、7日	-	-	↓94	-	-	-		
	体重増加量	雄	3~5週		-	-	-	-	↑112~116	-
			5~6週		-	-	-	-	↑128	-
			8~9週		-	-	-	-	↑124	-
			9~10週		-	-	↑1325	-	-	-
			15~16週		-	-	-	-	-	↑219
			0~16週		-	-	↑122	-	↑109	-
	雌	交配前	4~5週		-	-	-	-	-	↑126
妊娠中		-	-	-	-	-	-	-		
哺乳中		0~21日		-	-	-	-	↓70	-	
摂餌量	雄	4~6、8~9週		-	-	-	-	↑106~107	-	
		1~5、7~9週		-	↑106~110	-	-	-	-	
	雌	5~7週		-	↑109~111	-	-	-	-	
		妊娠中		-	-	-	-	-	-	
		哺乳中		-	-	-	-	-	-	

注) Dunnett 検定(両側) ↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$ 。

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

-: 変化を認めず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4-3 (続き)

世代		親:P2 児:F1B				親:F1 児:F2						
投与量 (mg/kg/日)		0	12	20	50	0	12	20	50			
親	発情周期(発情期間の日数)		4.1	4.7	4.1	4.4	5.5	4.6	5.7	5.6		
	交尾率(%)	雄	100	100	100	100	96	100	100	100		
		雌	100	100	100	100	96	100	100	100		
	妊娠数		24	25	21	21	23	23	23	24		
	交配日数	1-4日	24	25	24	24	23	25	23	23		
		5-8日	0	0	0	0	0	0	2	2		
	非妊娠数		0	0	3	3	1	1	2	1		
	受胎率(%)	雄	100	100	88	88	96	96	92	96		
		雌	100	100	88	88	100	96	92	96		
	妊娠期間(日)		22.3	22.4	22.4	22.4	22.1	22.0	22.1	22.2		
	出産率(%)		96	96	100	95	100	100	100	100		
	死産児をもつ母動物数		5	3	1	6	3	1	1	5		
	全児が死産の母動物数		1	1	0	0	0	0	0	0		
	着床痕数		データ不採用				269	279	261	262		
着床後胚損失率(%)		データ不採用				5.6	5.7	5.3	9.5			
動物	臓器重量	雄	最終体重		-	-	-	-	-	↑107	-	
			絶対	精巣上体		-	-	-	-	↓96	-	-
				腎臓		-	-	-	-	-	↑107	-
				肝臓		-	-	↑108	-	-	↑109	-
				精囊腺		-	-	-	-	-	↓89	-
			相対	精巣上体尾部		-	-	-	-	↓93	↓91	-
		精巣上体		-	-	-	-	↓96	↓91	-		
		下垂体		-	-	-	-	-	↓100	-		
		前立腺		-	-	-	-	-	↓86	-		
		精囊腺		-	-	-	-	-	↓83	-		
		精巣		-	-	-	-	-	↓90	-		
		雌	最終体重		-	-	-	-	-	-	-	
	絶対		甲状腺		-	-	-	-	-	-	↑112	
			副腎		-	-	↑106	-	-	-	-	
	相対		卵巢		↑110	-	-	-	-	-	-	
			甲状腺		-	-	↑114	-	-	-	-	
			-	-	-	-	-	-	-			

注) 体重は Dunnett 検定(両側)、臓器重量は Wilcoxon 検定(片側)

↑ ↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01。

臓器重量の表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

-: 変化を認めず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4-4 (続き)

世代			親:P2 児:F1B				親:F1 児:F2					
投与量 (mg/kg/日)			0	12	20	50	0	12	20	50		
親	精子検査	精子頭部数(x10 <sup>6</sup> )	精巣	検査実施せず				131	検査実施せず		131	
			精巣上体	647					660	556		548
		精子の形態(%)	正常	98.0					98.4	96.5		96.5
			異常	2.0					1.6	3.5		3.5
		>4%の異常精子を有する動物数	2					2	7		9	
	精子運動性(%)	89	91	93	91	90	89	89		90		
動物	卵胞検査	検査動物数		検査実施せず				24	検査実施せず		25	
		原始卵胞	絶対数					5082			5229	
			平均値					212			209	
		生育卵胞	絶対数					915			976	
	平均値						38			39		
	合計	絶対数					5997			6205		
		平均値					250			248		
剖検	雄	検体投与に関連した影響なし				検体投与に関連した影響なし						
	雌	腺胃粘膜びらん/潰瘍	3	2	2	7	検体投与に関連した影響なし					
病理組織検査	雄	検体投与に関連した影響なし				検体投与に関連した影響なし						
	雌	検体投与に関連した影響なし				検体投与に関連した影響なし						
児動物	出産児数	総数	232	236	195	191	253	263	247	239		
		平均	9.3	9.4	9.3	9.6	11.0	11.0	10.7	10.0		
	生存児数	総数	227	232	194	↓179	249	262	244	234		
	死産児数	総数	5	4	1	↑12	4	1	3	5		
	出生率(%)	平均	98	98	99	↓94	98	100	99	98		
	死亡動物数	1	1	1	↑14	8	2	1	7			
	切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0			
	喰殺	0	2	2	↑12	7	3	6	4			
	死亡(経日的変化)	0日	0	1	1	3	0	0	1	0		
		1-4日	1	0	2	12	14	5	5	8		
5-7日		0	1	0	8	1	0	1	2			
8-14日		0	1	0	3	0	0	0	1			
15-21日		0	0	0	0	0	0	0	0			

注) Fisher 直接確率検定 ↑ ↓: p<0.05、↑: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4-5 (続き)

世代		親:P2 児:F1B				親:F1 児:F2				
投与量 (mg/kg/日)		0	12	20	50	0	12	20	50	
児	生存 児数	0-4日(調整前)	226	231	191	164	235	257	238	226
		4-21日(調整後)	182	172	155	127	175	186	180	172
	生存率(%)		100	100	98	↓92	94	98	98	97
	哺育率(%)		100	99	100	↓92	99	100	99	98
	性比(%) 雄/全児動物	0日	48.0	51.3	44.3	46.9	46.6	47.3	47.5	50.0
		21日	48.4	47.7	47.1	46.5	48.0	49.5	50.0	54.7
	一般状態		-	-	-	小眼球症 (1)	-	-	-	-
	哺育期間の 体重	雄	-	-	-	-	-	-	-	-
		雌	-	-	-	-	-	-	-	-
	哺育期間の 体重増加量	雄	-	-	-	-	-	-	-	-
雌		-	-	-	-	-	-	-	-	
動 成 熟	性 陰開口	平均日数	31.5	32.0	33.0	32.6	/			
		平均体重	-	-	↑110	-				
	包皮分離	平均日数	42.4	44.3	42.6	42.8				
		平均体重	-	-	-	-				
物 器 重 量	雄	絶対	-	-	-	-	-	-	-	
		相対	-	-	-	-	-	-	-	
	雌	絶対	-	-	-	-	-	-	-	
		相対	-	-	-	-	-	-	-	
剖 検	検査動物数		181	184	143	129	246	260	240	235
	自己融解	児動物数	2	4	1	13	11	2	4	11
		同腹児数	2	3	1	6	4	2	2	5
		児動物/ 同腹児	1.4	1.6	0.7	↑8.6	5.9	1.5	1.4	8.7
	所見が認 められた 児動物の 総数	児動物数	8	10	6	23	23	6	9	16
		同腹児数	6	7	4	↑11	10	6	6	8
		児動物/ 同腹児	7.6	9.7	3.8	↑19.8	10.4	3.2	3.4	10.5

注) 生存率及び哺育率は Fisher 直接確率検定、性成熟の平均体重は Dunnett 検定(両側)、

剖検所見は Wilcoxon 検定(片側)

↑: p<0.05、↑↓: p<0.01

性成熟の平均体重の表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

-: 変化を認めず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) 催奇形性

① ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体の純度:

供試動物: CriGlxBriHan:WI 系雌ラット(開始時 70~84 日齢、体重;144~182g)、1 群 25 匹

投与期間: 妊娠 6~19 日の 14 日間

投与方法: 交配は、同系統の雄を用いて 社で実施した。膣栓もしくは精子が確認された日を妊娠 0 日目とし、妊娠 0 日目に試験施設に搬入した。検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース CB 30.000(CMC)水溶液に懸濁し、0、15、40 及び 120mg/kg/日の投与量で妊娠 6~19 日の 14 日間毎日 1 回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とし、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。投与量は、最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠:

試験項目:

親動物: 生死及び一般状態を毎日観察した。体重を妊娠 0、1、3、6、8、10、13、15、17、19 及び 20 日目に測定し、体重増加量を算出した。摂餌量は妊娠 0 日目を除いて体重と同じ日に測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、肉眼的病理検査を行うとともに卵巣と子宮を摘出し、妊娠の有無、切開前の妊娠子宮重量、黄体数、着床痕の数と分布、生存及び死亡胎児、早・後期吸収胎児数を検査した。さらに受胎率(%)、着床前胚損失率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

及び着床後胚損失率(%)を算出した。最終体重から妊娠子宮重量及び妊娠 6 日目の体重を差し引いた補正体重増加量も算出した。

生存胎児: 摘出後、体重を測定し、性別及び外表異常を肉眼的に観察した。さらに胎児の生存率、胎盤、臍帯、胎膜および羊水の状態を検査し、胎盤重量を測定した。その後、各同腹児の約 1/2 の胎児については KIMMEL 及び TRAMMELL の変法に従って染色し、軟骨を含む骨格異常の有無を実体顕微鏡下で検査した。残りの胎児については、BARROW 及び TAYLOR の方法に従って軟組織異常(内臓異常)の有無を検査した。

試験結果: 概要を以降の表に示した。

親動物:

一般状態観察: 40mg/kg/日群の 1 例に腹部の脱毛(妊娠 15~20 日)がみられたが、投与に関連するものではないと考えられた。その他、検体投与による影響はみられなかった。また死亡もみられなかった。

体重: 体重増加量において、120mg/kg/日群の妊娠 6~8 日の間に有意な低下が認められ、その後の投与期間中も有意差はみられなかったものの、対照群より低値であった(妊娠 6~19 日の投与期間全体で計算した場合、対照群に対して約 12%減少していた)。また、同群の補正体重増加量も統計学的に有意に低下(-22%)した。その他の群では体重増加量及び補正体重増加量とも検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量: 120mg/kg/日群の妊娠 10~15 日に有意な減少が認められ、全投与期間では対照群に対し約 6%減少した。他の群では摂餌量における検体投与の影響は認められなかった。

剖検所見: 120mg/kg/日群の非妊娠動物において腎盂拡張が認められたが、1 例のみの変化であったことから、検体の影響ではないと考えられた。従って、検体投与に関連した剖検所見はないと判断した。

繁殖成績に関連した検査項目: 15mg/kg/日群の黄体数(10.7 個/匹)が有意に増加したが、背景データ(9.2~12.8 個/匹)の範囲内であり、偶発的な変化と考えられた。従って、母動物の繁殖成績において、検体投与による変化はないと判断した。

[申請者注] 低用量の 15mg/kg/日群で黄体数が対照群に比べ有意な高値を示したが、高用量の 40 及び 120mg/kg/日群では対照群と同等であった。

胎児動物:

外表奇形: 15 及び 120mg/kg/日群の各 1 例の胎児において、奇形が認められた。15mg/kg/日群の 1 例は無口症、両側性無眼球症を伴った外脳症を発現し、骨格奇形も観察された。120mg/kg/日群の 1 例は腹壁破裂を発現した。これらの奇形は 1 例のみの変化であり、用量相関性が認められず、検体投与による影響ではないと考えられた。

外表変異: 検査した全胎児において外表変異は観察されなかった。また、奇形・変異とみなされない未分類所見は認められなかった。

内臓奇形: 検査した全ての胎児において観察されなかった。

内臓変異: 腎盂拡張(4.9~9.0%)及び尿管拡張(1.2~4.8%)が対照群を含む全群において、4~8 同腹児から摘出した 4~10 胎児に検出されたが、用量相関性が認められず、また、背景データの範囲内(腎盂拡張: 3.3~19.1%、尿管拡張: 0.0~5.8%)であったため検体投与による影響ではないと考えられた。また未分類所見は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

骨格奇形: 対照群の 1 例に上腕骨の形態異常、15mg/kg/日群の 1 例に頭蓋骨と脊柱の重度奇形がみられ、40mg/kg/日群では胸椎の欠損、脊柱及び肋骨の重度の奇形、上腕骨の短小がそれぞれ 1 例に認められた。120mg/kg/日群では、1 例に上腕骨の形態異常が認められた。これらの奇形は散発的に認められ、用量相関性も認められず、投与の影響ではないと判断された。

骨格変異: 全群に頭蓋骨、脊椎、肋骨、胸骨、指節骨及び恥骨に変異が認められた。統計学的に有意に増加した変異は、15 及び 40mg/kg/日群に認められた波状肋骨のみであったが、用量相関性が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。また、120mg/kg/日の骨格変異誘発率(胎児/同腹児)が有意に増加(100%)したが、背景データ(87.0~99.7%)と同等であり、用量相関性も認められなかったため、検体投与の影響ではないと判断された。

軟骨において奇形・変異とみなされない所見が対照群を含む全群において認められたが、統計学的有意差は認められず、用量相関性も示さなかったことから検体投与による影響ではないと考えられた。胎盤重量、胎児体重、胎児の性比は対照群と同等であり、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は 40mg/kg/日であり、胎児動物における無毒性量は 120mg/kg/日であった。また、最高投与量の 120mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要:

投与量(mg/kg/日)		0	15	40	120		
1群当たり動物数		25	25	25	25		
親動物	一般状態		検体投与に関連する変化なし				
	死亡数		0	0	0	0	
	体重変化		検体投与に関連する変化なし				
	体重増加量 <sup>1)</sup>	6~8日				↓46	
	補正最終体重 <sup>1)</sup>					↓78	
	摂餌量 <sup>1)</sup>	10~13日				↓91	
		13~15日				↓91	
	肉眼的病理検査		検体投与に関連する変化なし				
	妊娠数		21	25	23	19	
	早産・流産		0	0	0	0	
	生存胎児を有する母動物数		21	25	23	19	
	全胚・胎児損失		0	0	0	0	
	着床所見	検査親動物数		21	25	23	19
		黄体数		9.6	↑10.7	10.1	9.8
		着床数		9.2	10.2	9.4	9.2
		着床前胚損失率(%)		4.2	4.4	6.4	6.8
		着床後胚損失率(%)		7.4	5.5	10.5	4.0
		吸収胚数		0.7	0.6	1.0	0.4
		早期吸収胚数		0.6	0.6	1.0	0.3
後期吸収胚数		0.0	0.0	0.1	0.1		
生存胎児数		8.5	9.6	8.4	8.8		
死亡胎児数		0	0	0	0		
胎児動物	体重(g)	雄	3.6	3.5	3.6	3.6	
		雌	3.4	3.3	3.4	3.3	
	胎盤重量(g)		0.43	0.43	0.42	0.44	
	性比(雄/生存胎児数)(%)		49.2	48.3	53.9	51.2	
	外表異常	検査胎児数		179	240	193	168
		奇形胎児数		0	1	0	1
		変異胎児数		0	0	0	0
	内臓異常	検査胎児数		83	111	90	82
		奇形胎児数		0	0	0	0
		変異胎児数		8	10	7	4

1) 表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

Dunnettの検定、↑↓: p<0.05、↓: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量(mg/kg/日)		0	15	40	120		
胎児動物	骨格異常	検査胎児数	96	129	103	86	
		奇形胎児数	1	1	3	1	
		変異胎児数	91	119	98	86	
		変異誘発率(胎児/同腹児)(%)	95.6	92.9	95.4	↑100	
	外表異常の種類	奇形	腹壁破裂	0	0	0	1
			外脳症	0	1	0	0
			無口症	0	1	0	0
			無眼球症	0	1	0	0
	内臓異常の種類	変異	腎盂拡張	8	10	7	4
			尿管拡張	4	4	3	1
	骨格異常の種類	奇形	頭蓋骨の重度奇形	0	1	0	0
			脊柱及び肋骨の重度奇形	0	0	1	0
			脊柱の重度奇形	0	1	0	0
			胸椎欠損	0	0	1	0
			上腕骨形態異常	1	0	0	1
			上腕骨短小	0	0	1	0
		変異	上後頭骨孔	21	21	19	26
			底蝶形骨の不完全骨化	3	1	0	2
			頭頂間骨の不完全骨化#	22	33	31	22
			頭頂骨の不完全骨化#	17	28	24	19
上後頭骨の不完全骨化#			16	28	16	15	
頭蓋骨の不完全骨化#			7	4	5	6	
前頭骨の不完全骨化#			1	0	0	2	
舌骨未骨化(軟骨有り)			0	0	1	0	
舌骨の不完全骨化(軟骨有り)			0	1	2	0	
胸椎体の不完全骨化#			2	1	2	1	
胸椎体のダンベル状骨化#	6	8	4	4			
胸椎体のダンベル状骨化 (胸椎体のダンベル状軟骨)	6	3	7	4			
胸椎過剰	3	4	0	2			
胸椎体の二分骨化 (胸椎体のダンベル状軟骨)	0	2	0	0			

変異誘発率(Wilcoxonの検定)、↑: p<0.05、 #: 軟骨は変化なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量(mg/kg/日)		0	15	40	120		
胎 児 動 物	骨格異常 の種類	変 異	胸椎体の未骨化#	0	1	0	0
			腰椎体のダンベル状骨化#	0	1	0	1
			腰椎体のダンベル状骨化 (腰椎体のダンベル状軟骨)	1	0	1	0
			腰椎体の片側骨化 (腰椎体のダンベル状軟骨)	0	1	0	0
			仙椎の形態異常	2	3	3	1
			仙椎弓の不完全骨化(軟骨有り)	6	5	2	1
			胸骨分節の未骨化#	15	13	7	14
			胸骨分節の不完全骨化#	64	77	70	54
			胸骨分節の形態異常#	15	23	17	14
			胸骨分節の二分骨化#	0	0	0	1
			胸骨分節の片側骨化#	1	1	1	2
			過剰肋骨(第14肋骨)(軟骨有り)	2	5	3	5
			過剰肋骨(第14肋骨)(軟骨無し)	30	50	45	35
			頸肋(軟骨無し)	9	5	1	5
		波状肋骨	胎児発生数	1	11	12	8
			同腹児発生数	1	↑7	6	4
			発生率(%) (胎児/同腹児)	1.0	↑8.1	↑12.0	9.2
		三角筋粗面孔	0	1	0	0	
		指節骨の不完全骨化(軟骨有り)	0	1	0	0	
		恥骨の不完全骨化(軟骨有り)	1	2	0	0	
		未 分 類	底蝶形骨及び底後頭骨間の軟骨 孔	1	0	1	0
			底蝶形骨及び底後頭骨間の軟骨 切痕	2	3	4	3
			頸椎椎体のダンベル状軟骨	2	0	0	0
			剣状突起の分割	29	33	28	35
			胸骨:過剰軟骨部	0	1	0	0
			胸骨柄切痕	0	1	1	0
			未分類骨格異常総数	32	37	32	36

異常胎児を有する同腹児数(Fisherの直接確立検定)、↑:p<0.05

同腹児当たりの異常胎児の割合(Wilcoxonの検定)、↑:p<0.05、 #:軟骨は変化なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体の純度:

供試動物: Chbb:HM 系雌ウサギ(開始時 98~119 日齢、体重:2.1~2.8kg)、1 群 25 匹

投与期間: 妊娠 6~28 日の 23 日間

投与方法: 授精 1 時間前に性腺刺激ホルモンを筋肉注射した雌動物に同系統の雄ウサギから採取した精液を用いて人工授精した。人工授精日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース CB 30.000(CMC)水溶液に懸濁し、0、30、100 及び 300mg/kg/日の投与量で妊娠 6~28 日までの 23 日間毎日 1 回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とし、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。投与量は、最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠:

試験項目:

親動物: 生死及び一般状態を毎日観察した。体重を妊娠 0、2、4、6、9、11、14、16、19、21、23、25、28 及び 29 日に測定し、体重増加量も算出した。摂餌量は毎日測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、肉眼的病理検査を行うとともに卵巣と子宮を摘出し、妊娠の有無、切開前の妊娠子宮重量、黄体数、着床痕の数と分布、生存及び死亡胎児、早・後期吸収胚胎児数を検査した。さらに受胎率(%)、着床前胚損失率(%)及び着床後胚損失率(%)を算出した。最終体重から妊娠子宮重量及び妊娠 6 日目の体重を差し引いた補正体重増加量を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

胎児： 摘出後、体重を測定し、外表異常を肉眼的に観察した。さらに胎児の生存率、胎盤、臍帯、胎膜および羊水の状態を検査し、胎盤重量を測定した。その後、腹腔及び胸腔内臓器を検査した(内臓検査)。その際生殖腺を検査し、性別を判定した。これらの検査後、同腹児の約半数の胎児の頭部を切断し、BOUIN 溶液で頭を固定し、WILSON 法に従って検査した。頭部を切断された胎児はエタノールで固定した後、KIMMEL 及び TRAMMELL の変法を用いて染色し、軟骨を含む骨格異常の有無を検査した。また、残り約半数の胎児はエタノールで固定した後、頭部の横断切片を作製し、脳の精密検査を実施した。その後、上記と同様に骨格標本作製し、軟骨を含む骨格異常の有無を検査した。

試験結果： 概要を以降の表に示した。

親動物：

生死及び一般状態観察：対照群の1例が、妊娠26日及び27日に無排便を示し、27日目に流産した。300mg/kg/日群では、4例に毒性徴候が認められ、このうち2例が流産し切迫屠殺した。妊娠23及び24日に横臥位、歩行失調、全身状態の悪化及び無排便が2例に認められ、このうち1例は瀕死状態であったため切迫屠殺した。流産動物の1例は、妊娠26～28日に全身状態の悪化を除く同様の毒性徴候を示し、28日目に流産した。他の1例は妊娠22日目に流産し、当日の床敷に血液付着が認められた。300mg/kg/日群に認められたこれらの毒性徴候は検体によるものと考えられた。その他の群では検体投与による影響はみられなかった。

対照群を含む流産した3動物及び瀕死状態の1動物を切迫屠殺した以外、死亡例は認められなかった。

剖検所見：全群各2～4例に肺葉の欠損、各1例に片側子宮角末端の欠損あるいは不明瞭が認められた。30mg/kg/日群では2例に胆嚢の欠損、1例に左卵巣の欠損が認められた。300mg/kg/日群の切迫屠殺動物の胃内容物が確認されなかった。これらは自然発症性の所見であり、偶発的に発症したと考えられた。

[申請者注] いずれの剖検所見も、一般にウサギでよく見られるものであり、投与量に伴う発生頻度の増加もみられなかった。

繁殖成績：30mg/kg/日群の後期吸収胚の平均数が統計学的に有意に増加した。平均生存胎児数/母動物は、100mg/kg/日群で最高値を示した。300mg/kg/日群の胎児1例が帝王切開時に死亡していた。これらの変化は、低用量または中間用量群の何れかのみあるいは1例のみに認められたため、検体投与によるものではないと考えられた。その他の検査指標において検体投与の影響はみられなかった。

体重、体重増加量、補正体重増加量及び摂餌量の群平均値において検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注] 全身状態の悪化を示した動物の摂餌量、体重、体重増加量は他の動物に比べ著しく低かった。

胎児動物:

胎児体重: 平均胎児体重において統計学的有意差は認められなかったが、平均胎児体重は 300mg/kg/日群で対照群より約 7%低下し、100mg/kg/日群では約 6%低下した。しかし、100mg/kg/日群の総同腹児重量の平均値は全群の中で最も高く、100mg/kg/日群の平均胎児体重がわずかに低下したのは、平均生存胎児数が多かったことによる偶発的な変化と考えられた。一方、300mg/kg/日群では胎児の発育不全の割合が明らかに増加した(0、30、100 及び 300mg/kg/日群でそれぞれ 3.3、1.6、5.3 及び 13.8%)。特に 2 例の母動物についてはほぼ全胎児が発育不全であった。従って、300mg/kg/日群の平均胎児体重の低下は検体投与によるものと考えられた。

外表奇形: 対照群及び 300mg/kg/日群の各 1 例に異常回転肢がみられ、100mg/kg/日群の 1 例に髄膜瘤がみられた。

外表変異: 過屈曲手が対照群及び 30mg/kg/日群の 1 例、100mg/kg/日群の 5 例及び 300mg/kg/日群の 4 例にみられた。これら奇形及び変異は、1 同腹児のみの変化であり、検体投与によるものではないと考えられた。

内臓奇形: 心臓の心室中隔筋性部欠損、腎臓及び尿管の欠損、腎臓の位置異常及び形態異常、胆嚢欠損、小眼球症、右大動脈弓、鎖骨下動脈欠損が認められたが、明確な用量相関性がみられず対照群もしくは背景データと同程度であったため検体投与の影響ではないと考えられた。300mg/kg/日群においてみられた鎖骨下動脈欠損を示す胎児の同腹児あたりの割合に、統計学的有意差が認められたが、この所見と同様の発生率が同じ試験条件下で実施された最近の Himalayan 種ウサギを用いた催奇形性試験の対照群においても認められた。従って、検体投与の影響ではないと判断された。

[申請者注] 鎖骨下動脈欠損は、本試験機関で胆嚢欠損に次いで多く観察される自然発生奇形である(胆嚢欠損:0.6%、鎖骨下動脈欠損:0.4%)。

内臓変異: 肺葉欠損、頸動脈起始位置異常が対照群を含む各群で認められたが、対照群と同等もしくは低い発生率であったため、検体投与の影響ではないと考えられた。また、胆嚢小型化が 300mg/kg/日群の 1 例のみ(発生率:0.8%)に認められたが、背景データの範囲内(発生率:0.0~1.2%)であったため、検体投与の影響によるものではないと考えられた。

骨格奇形: 40 及び 100mg/kg/日群に頭蓋骨の癒合、頸椎半椎、胸骨分節の重度の癒合がみられたが、散発的な発症であり、自然発症性の変化と考えられた。また、300mg/kg/日群の 1 例に認められた腰椎欠損(発生率:0.8%)は、背景データの範囲内(発生率:0.0~1.4%)であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

骨格変異: 胸骨分節の不完全骨化(軟骨の変化を伴わない)の発生率が 100 及び 300mg/kg/日群において有意に増加した。このような骨化の遅延は本系統のウサギ胎児において良くみられるが、これらの投与群の発生率は背景データ(平均 24.2%、範囲 16.6%~31.6%)より高かった。しかし、100mg/kg/日群については、生存胎児/母動物の平均数が対照群より高く、平均胎児体重がわずかに減少したことに関連する変化であり、偶発的なものと考えられた。一方、300mg/kg/日群では、前述の平均胎児体重の低下、胎児の発育不全に関連する二次的な変化であると考えられた。この変異は、胎児の骨化の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一時的遅延を反映しており、出産後回復すると考えられた。

その他の骨格変異は、いずれも対照群の背景データと同程度あり、用量相関性を示さなかったため、検体投与による影響ではないと考えられた。

胎盤重量、胎児の性比に、検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注] 本試験において、母動物に対し毒性影響が認められた 300mg/kg/日群では、胎児毒性も認められた。母動物の摂餌量、体重増加量の群平均値に変化は認められなかったが、個体別には、流産した動物、毒性徴候がみられた動物、さらに同腹児全例に発育不全を誘発した母動物において、摂餌量の低下、体重増加量の著しい低下が認められたため、胎児毒性は母動物の状態の悪化に伴う変化であり、検体投与の直接作用によるものではないと考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児発生に対する無毒性量は 100mg/kg/日であった。また、最高投与量の 300mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

投与量(mg/kg/日)		0	30	100	300	
1群当たり動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態 <sup>1)</sup>	無排便(1)、流産(1)	変化なし	変化なし	横臥位(3)、失調性歩行(3)、全身状態悪化(2)、無排便(2)、床敷の血液付着(1)、流産(2)	
	死亡、切迫屠殺動物数	1	0	0	3	
	体重変化	検体投与に関連する変化なし				
	体重増加量	検体投与に関連する変化なし				
	補正最終体重	検体投与に関連する変化なし				
	摂餌量	検体投与に関連する変化なし				
	肉眼的病理検査	検体投与に関連する変化なし				
	妊娠数	21	23	19	23	
	流産	1	0	0	2	
	生存胎児を有する母動物数	20	23	19	20	
	全胚・胎児損失	0	0	0	0	
	着床所見	検査親動物数	20	23	19	20
		黄体数	7.6	7.4	8.7	7.8
		着床数	6.4	6.3	7.8	6.9
		着床前胚損失率(%)	15.6	15.0	10.3	11.4
		着床後胚損失率(%)	8.4	10.2	11.9	6.1
		吸収胚数	0.4	0.7	0.9	0.3
		早期吸収胚数	0.4	0.3	0.7	0.3
		後期吸収胚数	0.0	↑0.4	0.2	0.1
生存胎児数(平均)		6.1	5.6	6.9	6.5	
死亡胎児数	0	0	0	1		
胎児動物	体重(g)	雄	36.2	37.4	34.0	33.6
		雌	36.5	38.3	34.3	33.5
	矮小児発生率(%)	3.3	1.6	5.3	13.8	
	性比(雄/生存胎児数)(%)	47.1	47.3	48.9	42.3	
	外表異常	検査胎児数	121	129	131	131
		奇形胎児数	1	0	1	1
		変異胎児数	1	1	5	4
	内臓異常	検査胎児数	121	129	131	131
		奇形胎児数	4	5	4	4
変異胎児数		30	36	25	31	

Dunnett の検定、↑: p<0.05

1) 表中の( )内の数値は異常動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量(mg/kg/日)		0	30	100	300			
胎児動物	骨格異常	検査胎児数	121	129	131	131		
		奇形胎児数	0	3	2	1		
		変異胎児数	93	100	100	107		
	外表異常の種類	奇形	髄膜瘤	0	0	1	0	
			異常回転肢	1	0	0	1	
		変異	過屈曲手	1	1	5	4	
	内臓異常の種類	奇形	小眼球症	0	1	0	0	
			鎖骨下動脈欠損	胎児発生数	0	1	1	3
				発生率(%) (胎児/同腹児)	0.0	0.6	0.7	↑3.1
			右大動脈弓	0	0	1	0	
			心室中隔筋性部欠損	1	0	1	1	
			心室中隔膜性部欠損	0	0	1	0	
			胆嚢欠損	1	3	3	0	
			腎欠損	2	0	0	0	
			腎の位置異常	0	1	0	0	
			腎の形態異常	0	1	0	0	
		尿管欠損	2	0	0	0		
		変異	頸動脈起始位置異常	9	4	4	6	
			肺葉欠損(L. inferior medialis)	24	34	23	26	
			胆嚢小型化	0	0	0	1	
		未分類	膀胱周囲の血液凝塊	1	3	2	0	
	未分類骨格異常総数		1	3	2	0		
	骨格異常の種類	奇形	頭蓋骨の癒合	0	2	1	0	
			頸椎半椎	0	1	0	0	
			腰椎欠損	0	0	0	1	
			胸骨分節の重度癒合(骨プレート)	0	0	1	0	
変異		頭頂骨不完全骨化#	0	0	1	0		
		過剰骨化部(鼻骨と前頭骨間)	5	1	3	5		
		舌骨不完全骨化(軟骨有り)	10	7	21	22		

Wilcoxon の検定、↑: p<0.05 #: 軟骨は変化なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量(mg/kg/日)		0	30	100	300			
胎児動物	骨格異常の種類	変異	頭頂骨孔	1	1	1	0	
			頭蓋骨分離	0	1	2	0	
			前頭骨肥大	0	0	1	0	
			頸椎体不完全骨化#	4	7	2	0	
			過剰胸椎体	2	2	1	0	
			過剰腰椎体	0	1	1	1	
			仙椎体形態異常	0	0	1	0	
			胸骨分節の未骨化#	20	17	14	26	
			胸骨分節 不完全骨化	胎児発生数	42	45	66	60
				発生率(%) (胎児/同腹児)	29.7	32.3	↑47.5	↑46.5
			胸骨分節形態異常#	14	11	9	12	
			胸骨分節癒合#	13	7	7	5	
			過剰肋骨(第13肋骨)(軟骨有り)	8	13	9	6	
			過剰肋骨(第13肋骨)(軟骨無し)	12	20	10	4	
			頸肋(軟骨有り)	1	0	0	0	
			頸肋(軟骨無し)	3	0	0	0	
			距骨未骨化(軟骨有り)	0	0	1	0	
			距骨不完全骨化(軟骨有り)	0	0	0	2	
			未分類	肋軟骨の胸骨未接続	39	35	24	36
		胸骨:過剰軟骨部分		0	0	1	0	
		ノブ状肋軟骨		1	1	1	3	
		肋軟骨癒合		0	1	0	0	
		未分類骨格異常総数		40	36	26	36	

Wilcoxonの検定、↑: p<0.05、↑↑: p<0.01 #: 軟骨は変化なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 復帰突然変異性

① 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 T-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度:

試験方法:

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、Aroclor 1254 を前処理したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、変異原性を検定した。検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、15~5000 µg/プレート の用量範囲で検定した。試験はプレート法で 2 回 (実験 1 及び 2) 行い、各用量あたり 3 枚のプレートを用いて実施した。復帰突然変異コロニー数が、TA98、TA100 及び WP2uvrA 菌株においては溶媒対照の 2 倍以上、TA1535 及び TA1537 菌株では 3 倍以上に増加し、用量依存性が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果:

結果を次頁の表に示した。

2 回の試験において、検体は S9 Mix の有無にかかわらず、生育阻害が認められない最高用量 (5000 µg/プレート) まで、いずれの菌株に対しても溶媒対照に比べて復帰突然変異コロニー数の増加を示さなかった。検体の析出は、概ね 500 µg/プレート以上 (実験 1) 及び 150 µg/プレート以上 (実験 2) で認められた。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (NaN<sub>3</sub>)、メチルメタンサルホネート (MMS)、2-ニトロフルオレン (2-NF)、9-アミノアクリジン (9-AA) 及び 2-アミノアントラセン (2-AA) は、全ての試験菌株において明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果表:

実験 1

(表中の数値は 3 枚のプレートの平均値を示す)

薬物	用量 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	129	20	11	20	4
検体	15	—	134	19	12	18	5
	50	—	121	14	15	24	6
	150	—	118	19	8	17	5
	500	—	127#	23#	9#	15#	8#
	1500	—	104#	17#	6#	14#	5#
	5000	—	89#	13#	6#	8#	5#
対照(DMSO)		+	137	13	13	29	9
検体	15	+	140	12	13	29	6
	50	+	122	12	17	36	8
	150	+	148	21	16	29	8
	500	+	127	17	14#	35#	6#
	1500	+	128#	13#	13#	19#	4#
	5000	+	119#	16#	9#	21#	5#
陽性 対照	S9 Mix を 必要としな いもの	名称	NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	MMS	2-NF	9-AA
		$\mu$ g/プレート	1.0	1.0	1000	1.0	75
		コロニー数/プレート	391	271	119	403	711
対照	S9 Mix を 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu$ g/プレート	1.0	1.0	10	1.0	1.0
		コロニー数/プレート	1088	148	418	1003	117

注) NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

MMS: メチルメタンサルホネート

2-NF: 2-ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

#: 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

実験 2

(表中の数値は 3 枚のプレートの平均値を示す)

薬物	用量 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	111	11	18	22	9
検体	15	—	116	15	12	21	8
	50	—	137	19	16	24	7
	150	—	127#	17#	14#	25#	8#
	500	—	125#	15#	12#	18#	7#
	1500	—	122#	17#	9#	17#	5#
	5000	—	104#	9#	11#	14#	6#
対照(DMSO)		+	105	13	15	30	7
検体	15	+	126	15	16	24	8
	50	+	131	17	19	29	9
	150	+	130#	13#	16#	37#	7#
	500	+	122#	12#	16#	30#	6#
	1500	+	108#	13#	10#	27#	6#
	5000	+	103#	9#	9#	23#	5#
陽性 対照	S9 Mix を 必要としな いもの	名称	NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	MMS	2-NF	9-AA
		$\mu$ g/プレート	1.0	1.0	1000	1.0	75
		コロニー数/プレート	342	256	92	403	957
対照	S9 Mix を 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu$ g/プレート	1.0	1.0	10	1.0	1.0
		コロニー数/プレート	1098	125	402	638	87

注) NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム  
MMS: メチルメタンスルホネート  
2-NF: 2-ニトロフルオレン  
9-AA: 9-アミノアクリジン  
2-AA: 2-アミノアントラセン  
#: 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2) 染色体異常誘発性

### ①V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 T-22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度:

試験方法:

チャイニーズハムスター由来の継代培養した V79 細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は水に難溶なため、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。最初に短時間処理として、非活性化法及び代謝活性化法とも被験物質を 4 時間処理し、処理開始 18 時間後に染色体標本を作製した(試験-1)。陽性対照として、非活性化法はエチルメタンサルホネート(EMS)を 350  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、代謝活性化法はシクロホスファミド(CPP)を 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の用量で用いた。また、溶媒対照を設けた。各用量あたり 2 枚のプレートで試験した。短時間処理の非活性化法において陽性結果が認められたため、再現性確認のため同条件による試験(試験-2)を実施した。また、連続処理法は実施しなかった。

観察は 1 プレートあたり 100 個、各用量あたり計 200 個の分裂中期像について行い、染色体構造異常の各型を分類し、記録した。また、染色体数的異常として高倍数体及び倍数性細胞の出現頻度を記録した。判定は染色体構造異常及び数的異常のそれぞれについて、その異常を有する細胞の出現頻度に用量相関性及び再現性のある統計学的に有意な増加が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

#### (1) 短時間処理法

##### ①試験-1

染色体構造異常及び数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度の有意な増加は、代謝活性化法の 25.0~100.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の用量範囲で誘発されなかった。非活性化法では 12.5 及び 50.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、ギャップを含まない染色体構造異常を示す分裂中期細胞の出現頻度が、それぞれ 13.0 及び 12.5%と有意に増加した。しかし、中間用量の 25.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

染色体異常誘発性は観察されなかった。なお、数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度への影響はみられなかった。一方、陽性対照物質であるEMSは非活性化法、CPPは代謝活性化法においてそれぞれ明らかな染色体構造異常を示す分裂中期細胞の増加を示した。

## ②試験-2

非活性化法において、検体は12.5 µg/ml以上の処理用量で、ギャップを含まない染色体構造異常を示す分裂中期細胞の出現頻度の有意かつ用量相関性のある増加を誘発した。なお、数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度への影響は認められなかった。一方、陽性対照物質EMSは、明らかに構造異常を誘発した。

## (2)連続処理法

短時間処理法で陽性結果が得られたため、連続処理法は実施しなかった。

以上の結果より、検体は本試験条件下で、V79細胞に対して短時間処理の非活性化法で染色体構造異常誘発性を有すると判断される。一方、検体は代謝活性化の有無にかかわらず染色体数的異常誘発性を示さないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験-1

薬物	用量 ( $\mu$ g/ ml)	処理 時間	標 本 作 製 時 間	観 察 細 胞 数	S9 Mix の 有 無	細 胞 増 殖 率 (%)	構造異常細胞の出現頻度 (%)				数的異常細胞の 出現頻度(%)		
							交 換	複 合 型	細 粉 化	合 計 (-g)	異 数 性	倍 数 性	核 内 倍 数 性
溶媒対照 (DMSO)	-	4	18	200	-	100.0	1.0	0.0	0.0	1.5	0.5	0.0	0.5
検体	12.5#	4	18	200	-	67.9	11.0**	2.0	0.0	13.0**	0.0	0.0	3.4
	25.0#	4	18	200	-	85.2	1.5	0.0	0.0	2.5	0.0	1.0	1.0
	50.0#	4	18	200	-	84.7	10.0**	1.0	0.0	12.5**	0.0	1.0	2.4
陽性対照 (EMS)	350	4	18	100	-	N.D.	11.0**	0.0	0.0	19.0**	0.0	0.0	0.0
溶媒対照 (DMSO)	-	4	18	200	+	100.0	0.5	0.0	0.0	1.5	0.0	0.5	0.0
検体	25.0#	4	18	200	+	104.9	0.5	0.0	0.0	1.5	0.0	0.5	0.5
	50.0#	4	18	200	+	113.0	1.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0
	100.0 #	4	18	200	+	91.5	1.0	0.0	0.0	1.5	0.0	0.5	0.0
陽性対照 (CPP)	0.5	4	18	100	+	N.D.	9.0**	0.0	0.0	16.0**	0.0	0.0	0.0

異常細胞の出現頻度は2連の平均値を示す。

Fisherの直接確率検定:\*\*  $p \leq 0.01$

#: 検体の析出が認められた。N.D.: 未測定

陽性対照: EMS; エチルメタンサルホネート、CPP; シクロホスファミド

-g: ギャップを含まない構造異常細胞出現頻度

陽性対照群において、染色体が損傷を受けた細胞が増加したため、観察細胞数を100個に減らした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験-2

薬物	用量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	処理時間	標本作製時間	観察細胞数	S9 Mixの有無	細胞増殖率 (%)	構造異常細胞の出現頻度 (%)				数的異常細胞の出現頻度 (%)		
							交換	複合型	細粉化	合計 (-g)	異数性	倍数性	核内倍数性
溶媒対照 (DMSO)	-	4	18	200	-	100.0	0.5	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0
検体	3.125	4	18	200	-	104.2	1.5	0.0	0.0	4.5	0.0	3.4	0.5
	6.250	4	18	200	-	95.0	3.0	0.0	0.0	5.5	0.5	3.3	1.4
	12.50	4	18	100	-	105.8	10.0**	2.0	0.0	15.0**	0.0	0.0	0.0
	25.00 #	4	18	100	-	97.5	14.0**	3.0	0.0	15.0**	0.0	1.0	0.0
	50.00 #	4	18	100	-	79.6	17.0**	1.0	0.0	21.0**	0.0	0.0	0.0
陽性対照 (EMS)	350	4	18	100	-	N.D.	8.0**	0.0	0.0	15.0**	0.0	0.0	0.0

異常細胞の出現頻度は2連の平均値を示す。

Fisherの直接確率検定:\*\*  $p \leq 0.01$

#: 検体の析出が認められた。N.D.: 測定しなかった。

陽性対照: EMS; エチルメタンサルホネート

-g: ギャップを含まない構造異常細胞出現頻度

陽性対照群及び検体の12.50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の処理用量において、染色体が損傷を受けた細胞が増加したため、観察細胞数を100個に減らした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3) 小核誘発性

#### ① マウスを用いた小核試験

(資料 T-23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度:

供試動物: Crl:NMRI 系雄性マウス(約 5~8 週齢、体重約 27g)、1 群各 5 匹

試験方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、0、500、1000 及び 2000mg/kg/日の投与量で 2 日間連続腹腔内投与した。なお、陰性対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与し、陽性対照群には精製水に溶解したシクロホスファミド(CPP)の 20mg/kg あるいはビンクリスチン硫酸塩(VCR)の 0.15mg/kg をそれぞれ単回腹腔内投与した。

最終投与の 24 時間後に動物を屠殺し、各動物の大腿骨から骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定した。その後、エオジン-メチレンブルーで 5 分間染色、洗浄後 7.5%ギムザ溶液で 15 分間染色し、骨髓標本を作製した。

1 動物あたり 2 枚の標本を作製し、各動物について 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球を計数した。また、骨髓への影響を調べるために、その際に認められる正染性赤血球数も計数した。投与期間中は毒性徴候を観察した。判定は、小核を有する多染性赤血球数に用量相関性及び統計学的有意差のある増加が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果: 骨髓標本の観察結果を次頁の表に示した。

検体投与群の全ての動物において投与直後にうずくまり姿勢が認められ、2000mg/kg/日群の全例では立毛及び全身状態の悪化も認められた。

いずれの用量群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球に対する多染性赤血球の割合が用量増加に伴ってわずかに減少し、赤血球産生に対する若干の阻害作用が認められた。

一方、陽性対照である CPP 及び VCR では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察結果:

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE (%) (平均値±SD#)	PCE/(PCE+NCE) (%) (平均値#±SD#)
24	陰性対照 (0.5%CMC)	-	雄	5	2.0 ± 1.0	78.7 ± 5.2
	検体	500	雄	5	2.0 ± 0.7	75.3 ± 3.7
		1000	雄	5	2.3 ± 0.6	74.3 ± 2.6
		2000	雄	5	1.7 ± 0.4	72.2 ± 2.8
	陽性対照	シクロホスファミド	20	雄	5	19.9 ± 7.8**
ピンクリスチン		0.15	雄	5	62.2 ± 14.1**	72.9 ± 5.3

注) Wilcoxon 順位和検定(片側): \*\*:p<0.01

PCE: 多染性赤血球数、NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個を数え、1000 個あたりの小核を有する多染性赤血球数

#: 申請者によって算出された。

結論: 以上の結果から、本試験条件下において、検体はマウス骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4) DNA 損傷性

①ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成(UDS)試験

(資料 T-24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: CrI G1x BrI Han:WI 系雄性ラット(約 10~12 週齢、体重約 250g)、1 群各 3 匹

試験方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁し、1,000 及び 2,000mg/kg の投与量で単回経口投与した。なお、陰性対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与し、陽性対照群にはコーン油に懸濁した 2-アセチルアミノフルオレン(2-AAF)の 50mg/kg を単回経口投与した。

投与 3 及び 14 時間後に麻酔したラットの肝臓を EGTA 溶液、次いでコラゲナーゼ溶液で灌流し、単離した肝細胞をカバーガラスに接着させ、<sup>3</sup>H-チミジン、次いで非標識チミジンを含む培地で培養した。細胞を固定後、感光乳剤を処理し、感光して得られたオートラジオグラム(動物 1 匹当たり 2~3 枚のスライド)により核内及び細胞質内のグレイン数を動物 1 匹当たり 100 細胞について顕微鏡下で計数し、ネット核グレイン数(核グレイン数-細胞質グレイン数)を求めた。

判定は、平均ネットグレイン数に用量相関性のある増加が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次頁の表に示した。

投与 3 及び 14 時間後ともに平均ネットグレイン数に増加は認められなかった。一方、陽性対照である 2-AAF は平均ネットグレイン数を背景データ(3 時間後: 1.95~14.92、14 時間後: 2.72~13.43)と同等以上に増加させた。

結論: 以上の結果から、本試験条件下において検体は *in vivo* でラット肝細胞に対して不定期 DNA 合成(UDS)を誘発しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

薬物	投与量 (mg/kg)	投与後時間	グレイン数				ネットグレイン数	
			細胞核 (A)		細胞質 (B)		(A-B)	
			個体平均	群平均	個体平均	群平均	個体平均	群平均
溶媒対照 (0.5%CMC)	—	3	6.47	6.63	11.80	11.55	-5.33	-4.92
			6.70		11.65		-4.95	
			6.72		11.19		-4.47	
検体	1000		6.42	6.45	12.64	11.90	-6.22	-5.45
			5.42		9.92		-4.50	
			7.50		13.13		-5.63	
	2000		6.11	6.31	12.03	11.31	-5.92	-5.00
			5.37		9.67		-4.30	
			7.44		12.23		-4.79	
陽性対照 (2-AAF)	50	21.54	22.19	14.00	12.51	7.54	9.68	
		24.21		10.27		13.94		
		20.82		13.25		7.57		
溶媒対照 (0.5%CMC)	—	14	7.39	6.21	12.14	10.68	-4.75	-4.47
			5.75		9.83		-4.08	
			5.48		10.06		-4.58	
検体	1000		6.52	6.90	10.51	11.57	-3.99	-4.66
			7.03		11.71		-4.68	
			7.16		12.48		-5.32	
	2000		7.08	6.53	12.65	11.90	-5.57	-5.37
			6.00		10.96		-4.96	
			6.50		12.08		-5.58	
陽性対照 (2-AAF)	50		29.25	26.21	11.90	12.33	17.35	13.89
			26.25		11.41		14.85	
			23.14		13.68		9.47	

注) 2-AAF:2-アセチルアミノフルオレン