

# 農 薬 抄 録

一 般 名 : プロパモカルブ塩酸塩

「殺菌剤」

(作成年月日)

平成 20 年 5 月 13 日 改訂

アリスタ ライフサイエンス株式会社

連絡先 アリスタ ライフサイエンス株式会社

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯	3
II. 物理的・化学的性状	4
III. 生物活性	14
IV. 適用及び使用上の注意	15
V. 残留性及び水質汚濁性	16
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	20
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	21
VIII. 毒性	22
1. 原体	25
(1) 急性毒性	25
(2) 皮膚感作性	29
(3) 急性神経毒性	31
(4) 急性遅発性神経毒性	33
(5) 90日間反復経口投与毒性	34
(6) 21日間反復経皮投与毒性	43
(7) 反復経口投与神経毒性	47
(8) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	51
(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	52
(10) 繁殖毒性及び催奇形性	81
(11) 変異原性	106
(12) 生体機能試験	123
2. 原体混在物及び代謝物	124
3. 製剤	134
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	141
1. 動物体内運命に関する試験	146
2. 植物体内運命に関する試験	158
3. 土壌中運命に関する試験	173
4. 水中運命に関する試験	182
5. 土壌吸着性試験	192
[附] プロパモカルブ塩酸塩の開発年表	198

## I. 開発の経緯

プロパモカルブ塩酸塩[プロピル=3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバマーカート塩酸塩、propyl 3-(dimethylamino) propylcarbamate hydrochloride] は、1978年にシェーリング社により発見された浸透性殺菌剤であり、同社が有効成分 722g/Lの液剤を「プレビクールN」の商品名で、世界的に開発した。その後、シェーリング社とヘキスト社の合併により、アグレボ社が同剤を販売し、さらにアグレボ社とローヌプーラン社の合併により、アベンティスクロップサイエンス社が販売、さらにバイエル社によるアベンティスクロップサイエンス社の買収により、現在バイエルクロップサイエンス社が、同剤を販売している。

我が国では、1989年にまず、たばこの舞病、ガーベラ及びセントポーリアの疫病に対して、土壌灌注または株元灌注の使用法で登録された。その後、きゅうりの立枯性疫病及び苗立枯病、しょうがの根茎腐敗病に対して土壌灌注の使用法で適用拡大された。さらに芝の赤焼病及びレタスのべと病に対して、散布の使用法で適用拡大された。

一方、1994年にベルギー国においてプロパモカルブ塩酸塩 722g/L液剤(66.7% w/w相当)が、シマック-アグリファール社の名義で「プロプラント」という商品名で農薬登録された。その後、現在までに、英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン等58カ国で登録され、さらに、現在、米国、ブラジルなど11カ国で、開発中である。

アリスタライフサイエンス(株)は、上記プロプラントをシマック-アグリファール社から導入し、プロパモカルブ塩酸塩が植物体に対し高い浸透性を持つこと、各種の作物のべと病に高い効果を示すことに着目し、新たに各種作物の生育期の葉面散布剤としての開発に着手した。2001年よりTMF-9911液剤というコード名で日本における公的委託試験を開始し、2003年までにたまねぎ及びはくさいべと病、芝の赤焼病に対して散布の使用法で「実用性あり」の判定を得た。

プロパモカルブ塩酸塩の国際的な安全性評価としては、FAO/WHOの合同専門家会議(JMPR)で、毒性については1984年、1986年及び2005年に審議され、残留についても1984年、1986年及び1987年に審議されている。

なお、2005年のJMPRの評価の結果、1日当たり摂取許容量(ADI)は次の通りであった。  
1日当たり摂取許容量の評価 0~0.4 mg/kg (安全係数100)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 : プロパモカルブ塩酸塩  
propamocarb hydrochloride
- 2) 別名 商品名 : プロプラント (PROPLANT)  
試験名 : TMF-9911
- 3) 化学名 : プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩 (IUPAC 名)  
propyl 3-(dimethylamino) propylcarbamate hydrochloride  
プロピル=[3- (ジメチルアミノ) プロピル]カルバマート塩酸塩 (CA 名)  
propyl [3-(dimethylamino) propyl]carbamate hydrochloride
- 4) 構造式 : 
$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \diagdown \\ \text{N} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{N} - \text{CO} - \text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H} \quad \quad \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}$$
- 5) 分子式 :  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$
- 6) 分子量 : 224.7
- 7) CAS No. : 25606-41-1

2. 有効成分の性状、安定性、分解性に関する試験の一覧

項目		測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)																			
色調		白色		官能検査 94/37/EEC	(1995年、GLP)																			
形状		結晶性軟固体																						
臭気		僅かな嫌な臭い																						
密度		1.1478 g/cm <sup>3</sup> (20.5°C)		比重ビン法																				
融点		46~69°C		キャピラリー法																				
沸点		150°C~ (分解)		蒸留法																				
蒸気圧		<1.7×10 <sup>-3</sup> Pa (25°C)		蒸気圧天秤法																				
解離定数		pKa 9.63 (20°C)		電位差滴定法																				
溶解度	緩衝液	pH 4	89.2~93.5% w/w (20°C)	フラスコ法																				
		pH 7	89.1~93.8% w/w (20°C)																					
		pH 10	89.6~94.6% w/w (20°C)																					
	有機溶媒	ヘプタン	<1×10 <sup>-4</sup> g/L (20°C)																					
		キシレン	1.06×10 <sup>-2</sup> g/L (20°C)																					
		酢酸エチル	4.80 g/L (20°C)																					
		塩化メチレン	>2.5×10 <sup>2</sup> g/L (20°C)																					
		アセトン	>2.5×10 <sup>2</sup> g/L (20°C)																					
メタノール	>2.5×10 <sup>2</sup> g/L (20°C)	CIPAC MT181	(2002年、GLP)																					
分配係数 (n-オクタ ノール/水)	pH 4	log <sub>10</sub> Pow -0.979 (22°C)	フラスコ振とう法	(1995年、GLP)																				
	pH 7	log <sub>10</sub> Pow -1.36 (21°C)																						
	pH 10	log <sub>10</sub> Pow 0.320 (21°C)																						
土壌吸着係数		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>K<sub>F</sub></td> <td>K<sub>FOC</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td>宮崎、砂土</td> <td>2.19</td> <td>348</td> <td>(25°C)</td> </tr> <tr> <td>埼玉岡部、壤土</td> <td>5.34</td> <td>168</td> <td>(25°C)</td> </tr> <tr> <td>栃木、壤土</td> <td>3.72</td> <td>216</td> <td>(25°C)</td> </tr> <tr> <td>茨城、壤土</td> <td>10.9</td> <td>206</td> <td>(25°C)</td> </tr> </table>		K <sub>F</sub>	K <sub>FOC</sub>		宮崎、砂土	2.19	348	(25°C)	埼玉岡部、壤土	5.34	168	(25°C)	栃木、壤土	3.72	216	(25°C)	茨城、壤土	10.9	206	(25°C)	12 農産 8147	(2004年、GLP)
	K <sub>F</sub>	K <sub>FOC</sub>																						
宮崎、砂土	2.19	348	(25°C)																					
埼玉岡部、壤土	5.34	168	(25°C)																					
栃木、壤土	3.72	216	(25°C)																					
茨城、壤土	10.9	206	(25°C)																					
加水分解性	pH 4	t <sub>1/2</sub> >1 年 (25°C)		92/69/EEC C7	(1995年、GLP)																			
	pH 7	t <sub>1/2</sub> >1 年 (25°C)																						
	pH 9	t <sub>1/2</sub> >1 年 (25°C)																						
水中 光分解性	pH 7	t <sub>1/2</sub> 27 日 (25°C)	76.7 W/m <sup>2</sup> (300~400nm)	12 農産 8147 (運命試験として実施)	(2004年、GLP)																			
	自然水	t <sub>1/2</sub> 2.4 日 (25°C)	58.5 W/m <sup>2</sup> (300~400nm)																					
安定性	対熱	210°Cまでに一部蒸発、 >225°Cで蒸発/反応/分解		DSC 法	(2002年、GLP)																			
スペクトル	UV/VIS (pH7, 0.1M-HCl, 0.1M-NaOH)		(図 1-1~1-3)		機器による測定	(1995年、GLP)																		
	IR		(図 2)			(2000年、GLP)																		
	<sup>1</sup> H NMR		(図 3)			(2002年、GLP)																		
	<sup>13</sup> C NMR		(図 4)			(2000年、GLP)																		
	MS		(図 5)			(2000年、GLP)																		

pH 7 緩衝液

$\lambda_{\max}$  203 nm、 $\epsilon = 214$  (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)

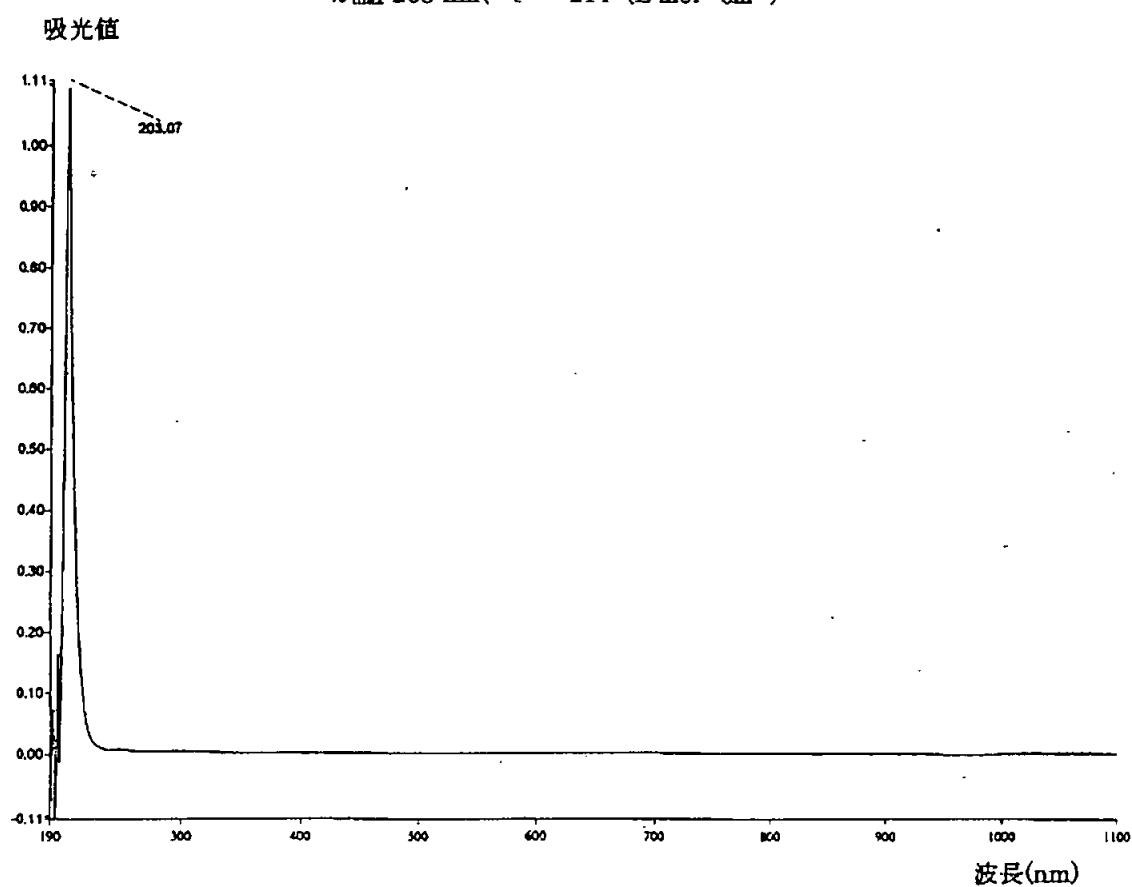


図 1-1 紫外/可視部吸収スペクトル

0.1 M 塩酸

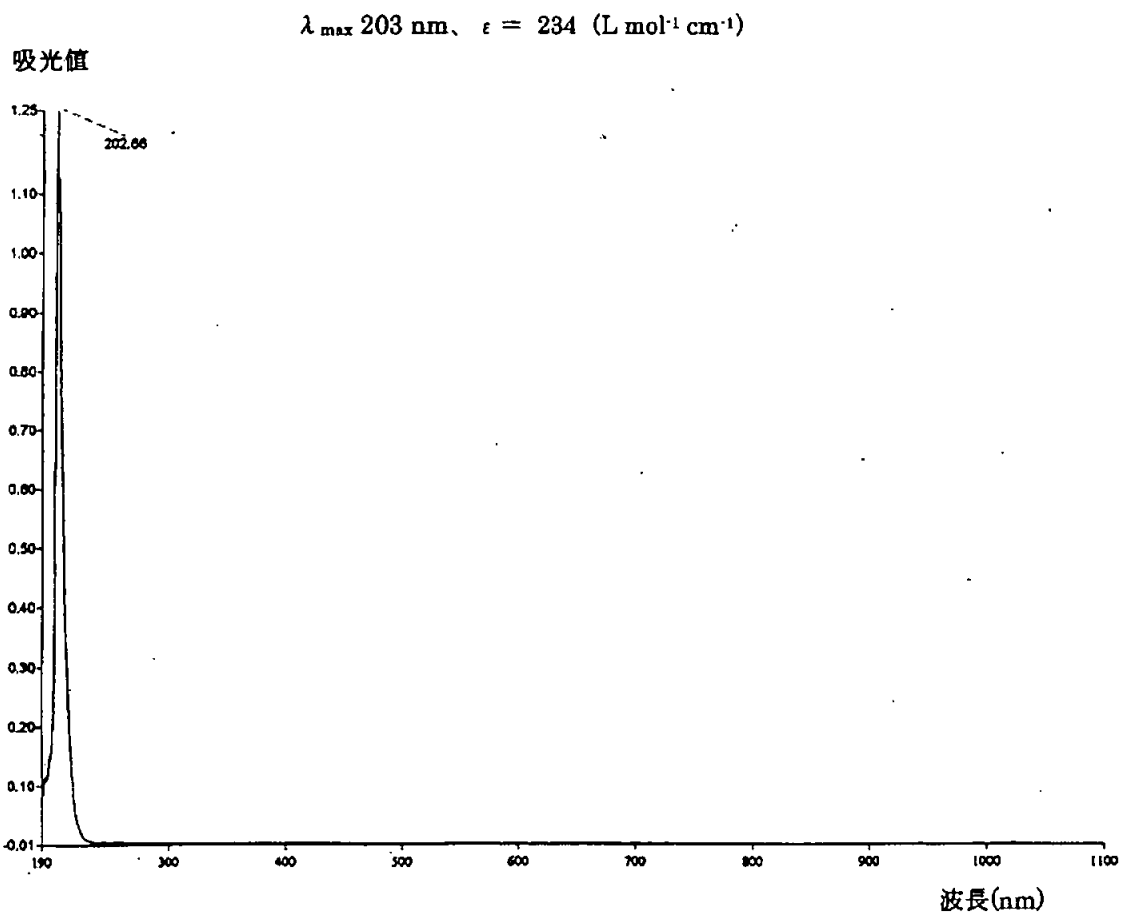


図 1-2 紫外/可視部吸収スペクトル

0.1M 水酸化ナトリウム

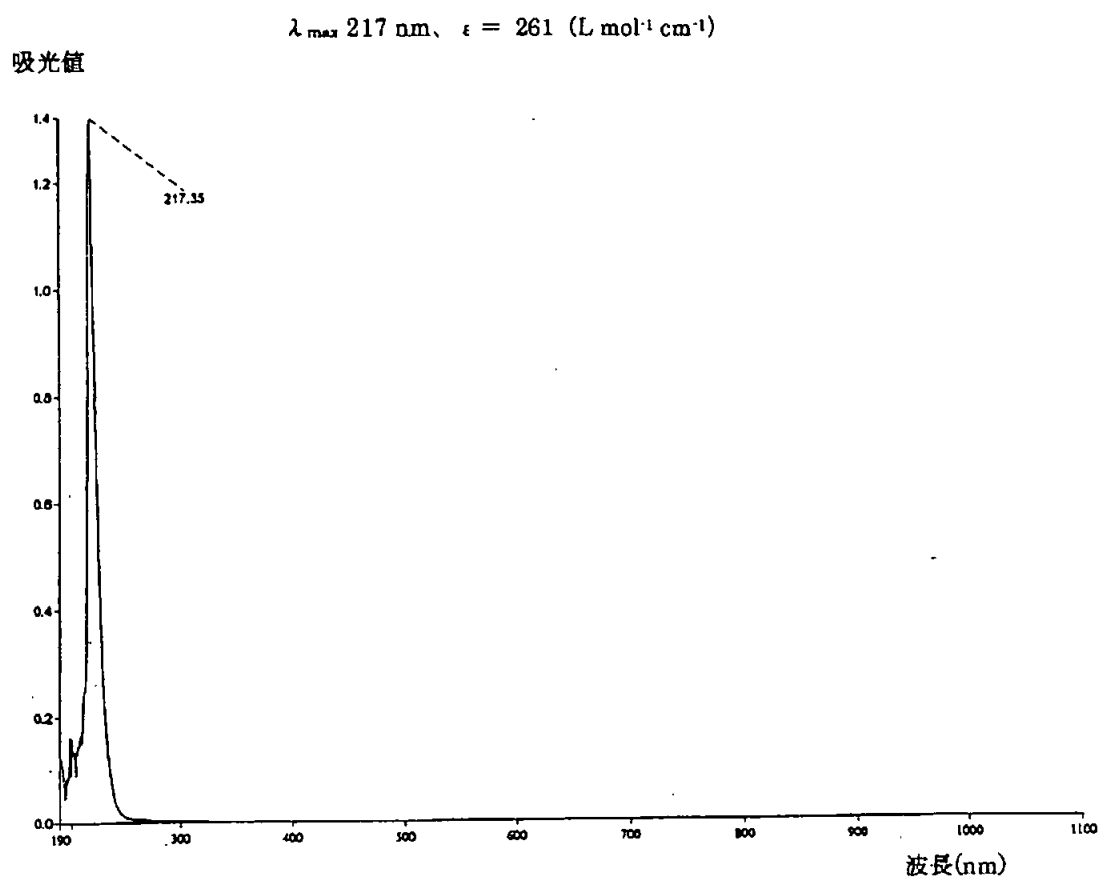


図 1-3 紫外/可視部吸収スペクトル



$\nu_{\max}$  : 3311 (N-H) , 3000-2800 (C-H) , 2700-2400 (N-H<sup>+</sup>) , 1706 (C=O)  
1538 (C-N) , 1260 cm<sup>-1</sup> (C-O)  
 $\delta_{\max}$  : 1633 (N-H) , 1475-1451 (C-H) , 638 cm<sup>-1</sup> (N-C=O)

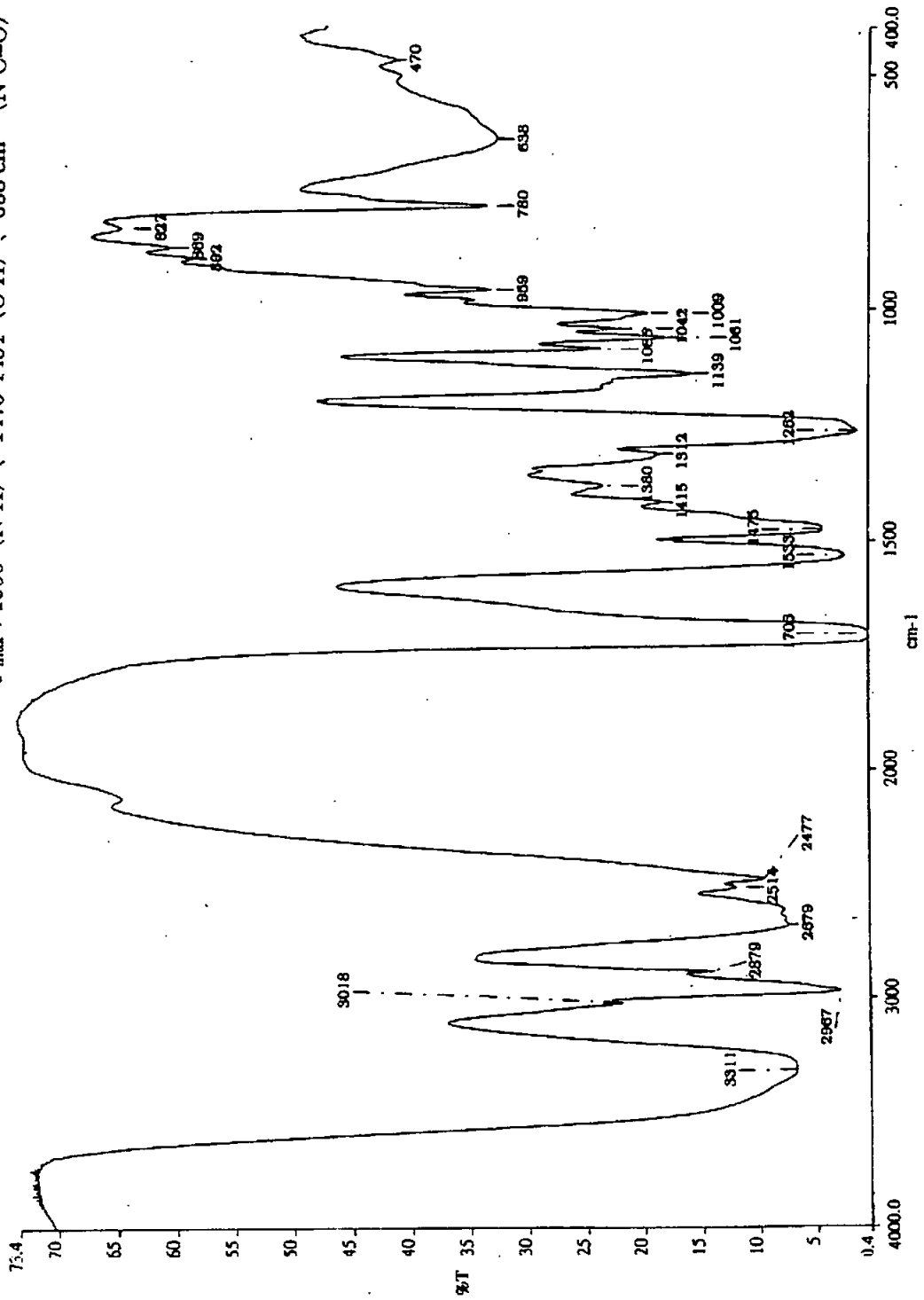


図2 IR 吸収スペクトル (乾燥後)

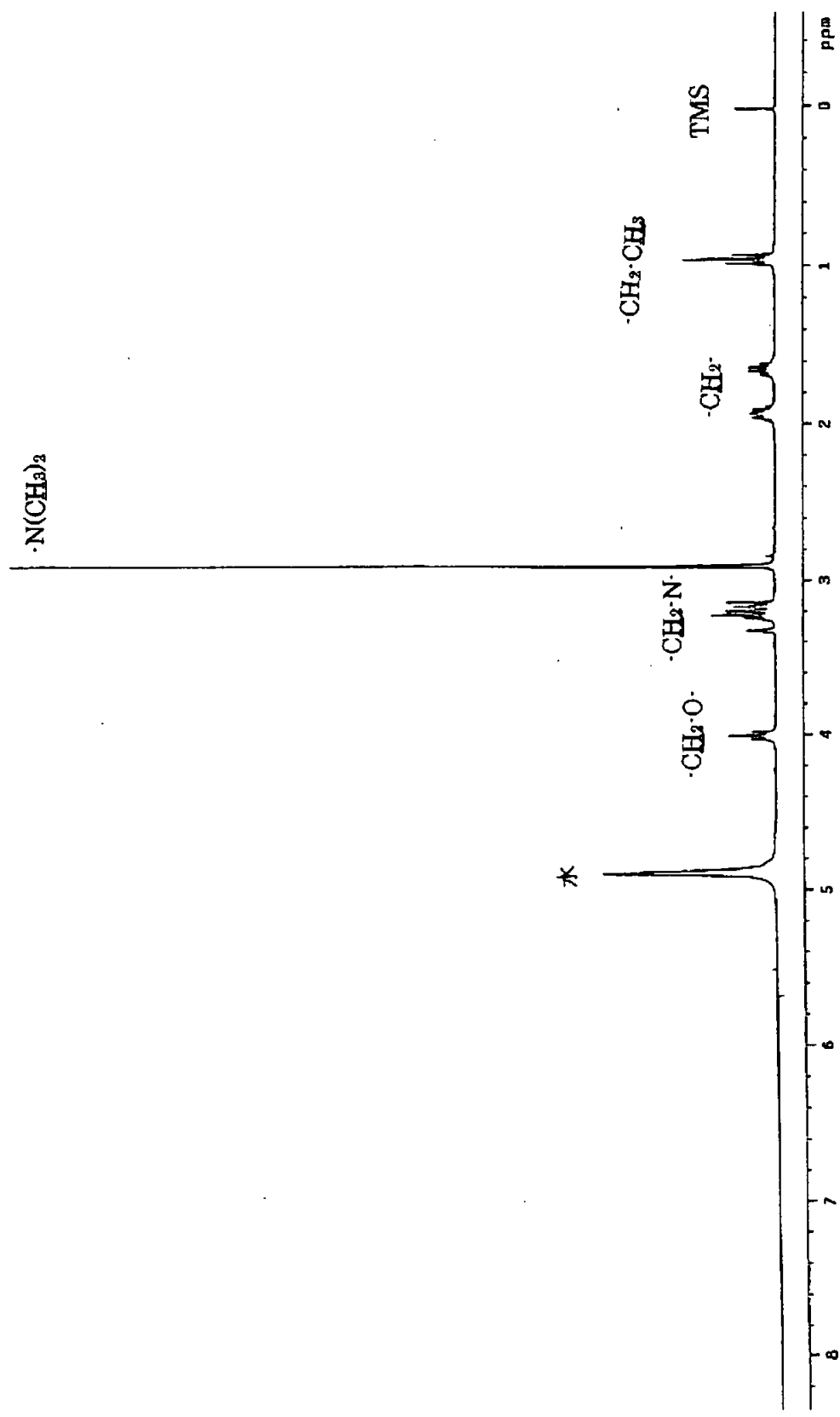


図3  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル

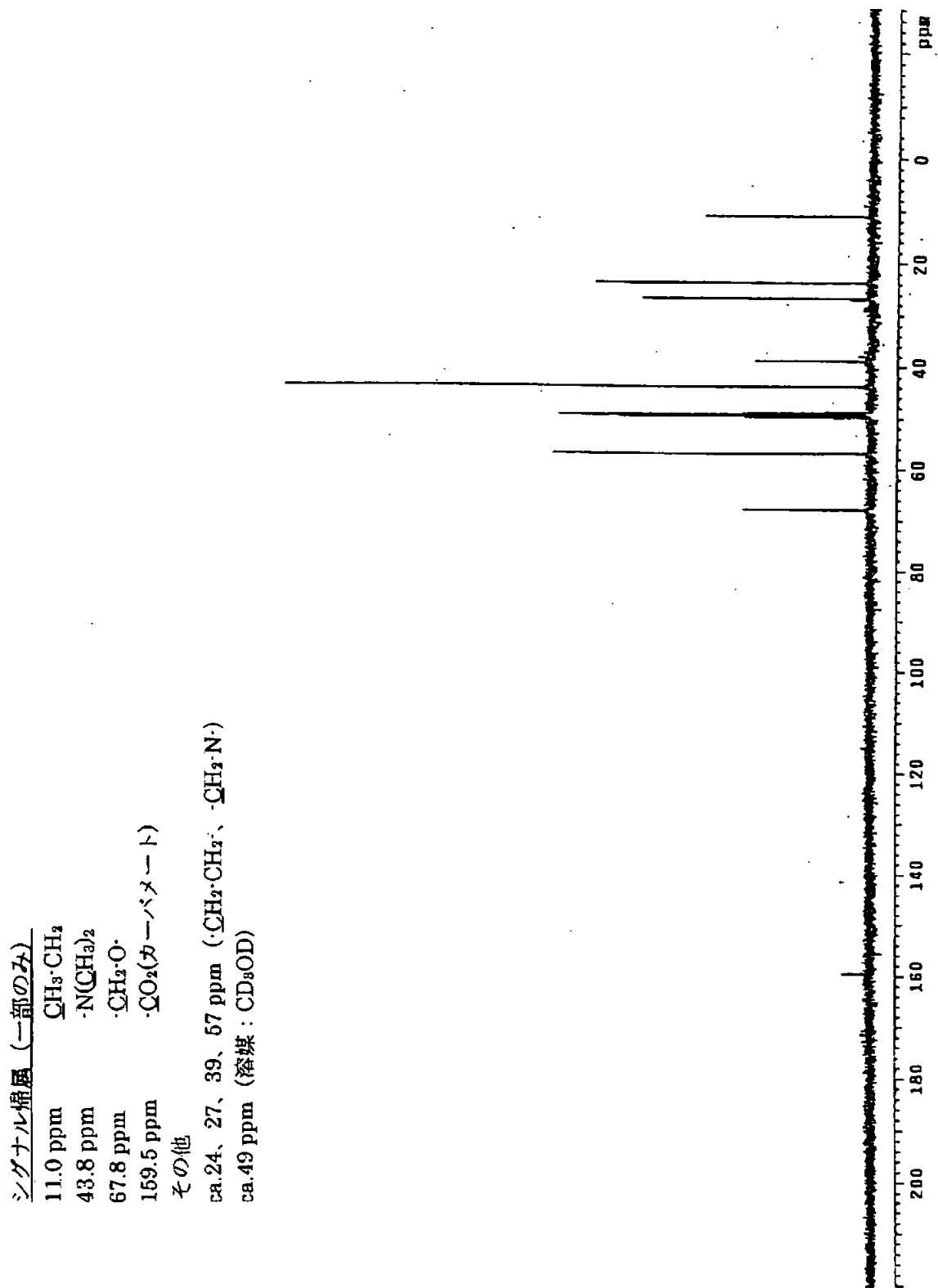
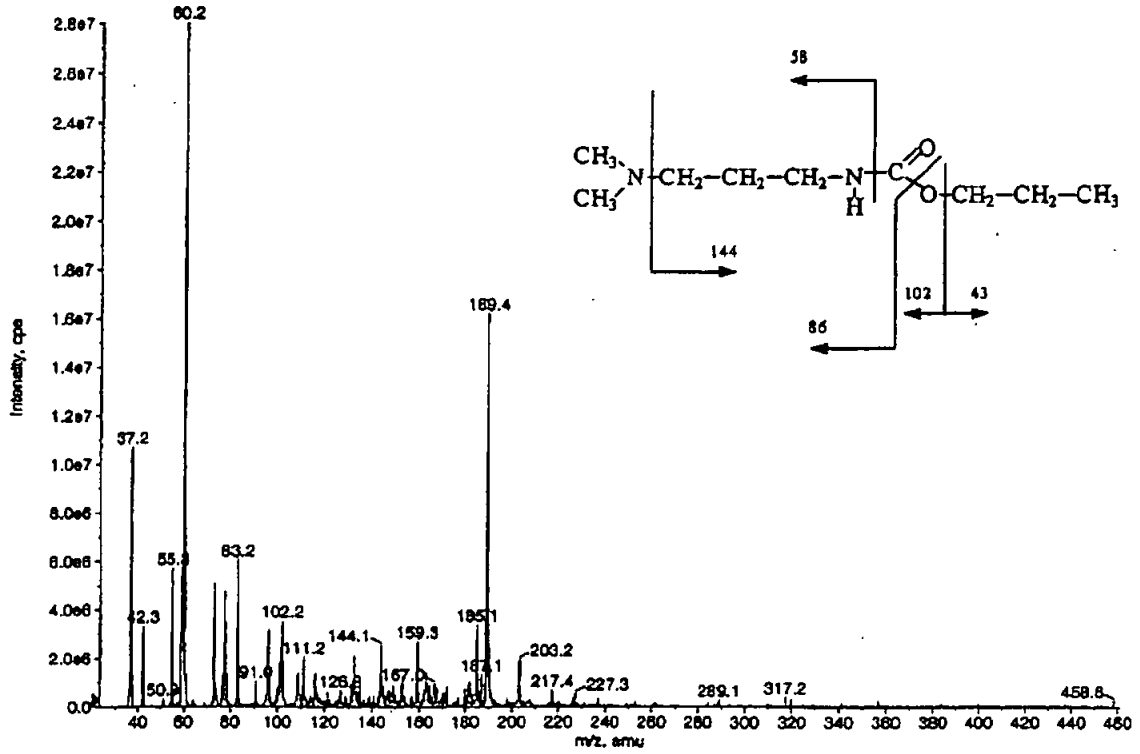


図 4  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトル

1) 分子質量スペクトル



2) 生成イオンスペクトル (189.2)

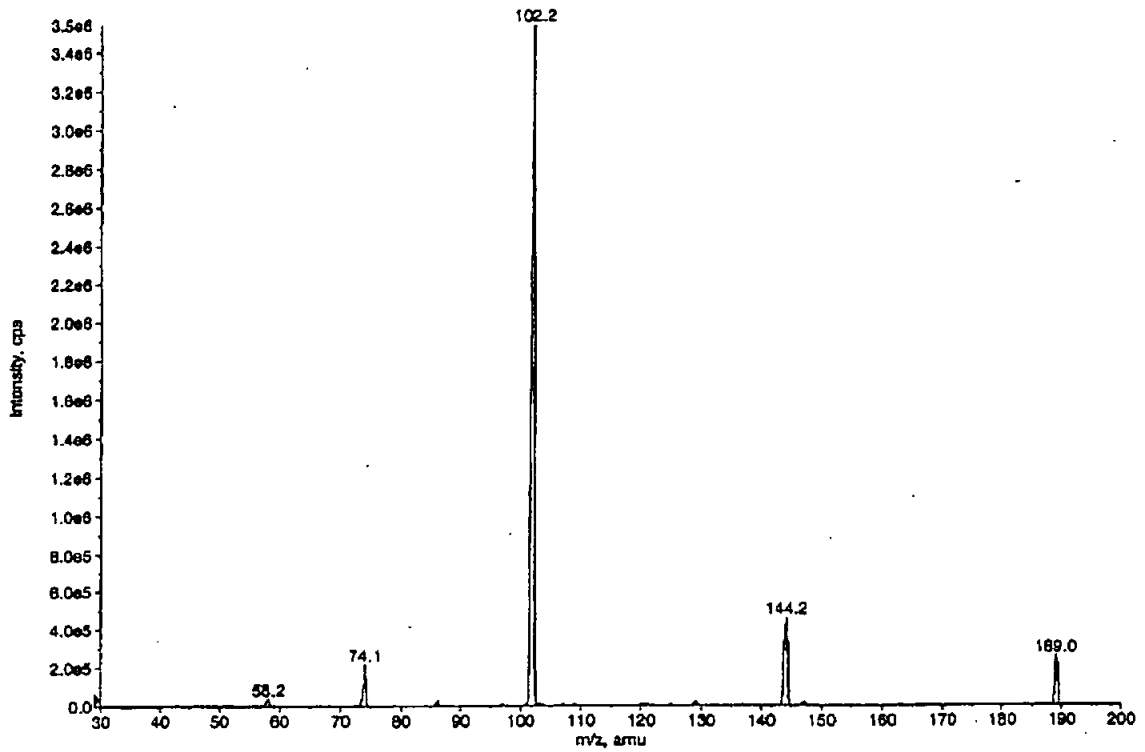


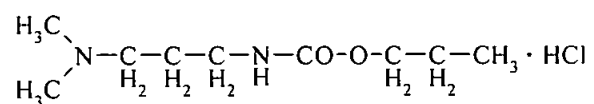
図 5 Mass スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

### 3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	プロパモカルブ 塩酸塩	プロピル-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルバマート塩酸塩	*1	C <sub>9</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	224.7		
混在物1							
混在物2							
混在物3							
混在物4							
混在物5							

\*1



### 4. 原体及び製剤（液剤）の組成

	原体	製剤
プロパモカルブ塩酸塩	66.7%	66.7%
水等	33.3%	33.3%

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

プロパモカルブ塩酸塩は浸透移行性を持ち、野菜、花き、樹木、たばこ、芝、いちご等の重要な病害を引き起こす *Pythium*、*Bremia*、*Pseudoperonospora*、*Peronospora*、*Phytophthora* 属などの卵菌類に特効的な効果を示す。

プロパモカルブ塩酸塩の活性の範囲を以下に示す。

作物名	病害名	病原菌名
あぶらな科野菜	べと病	<i>Peronospora parasitica</i>
レタス	べと病	<i>Bremia lactucae</i>
のじしゃ (corn salad)	べと病	<i>Peronospora valerianella</i>
チコリ	疫病	<i>Phytophthora cryptogea</i>
たまねぎ、ねぎ	べと病	<i>Peronospora destructor</i>
なす科野菜	疫病	<i>Phytophthora infestans</i>
うり科野菜	べと病	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>
	苗立枯病	<i>Pythium cucurbitacearum</i>
	灰色疫病	<i>Phytophthora capsici</i>
ほうれんそう	立枯病	<i>Pythium aphanidermatum</i>
	べと病	<i>Peronospora effusa</i>
しょうが	根茎腐敗病	<i>Pythium zingiberis</i>
いちご	疫病	<i>Phytophthora cactorum</i>
	根腐病	<i>Phytophthora fragariae</i>
たばこ	舞病	<i>Pythium aphanidermatum</i>
	疫病	<i>Phytophthora nicotianae</i>
	Blue mold	<i>Peronospora tabacina</i>
ベントグラス	赤焼病	<i>Pythium aphanidermatum</i>

#### 2. 作用機構

プロパモカルブ塩酸塩の作用機構は、病原菌の菌糸細胞膜に作用し、細胞内容物の漏出を引き起こすと考えられている。この作用により、病原菌の感染、侵入を阻止するのみならず、病気の進展阻止、胞子形成阻害の効果も示す。

本剤は、土壤に散布した場合は根から吸収され茎葉に浸透移行する。また茎葉散布した場合、葉の表から葉裏への浸透性も高い。

#### 3. 作用特性と防除上の利点等

プロパモカルブ塩酸塩は、他の卵菌類の防除に使用される殺菌剤と作用機作が異なる為、それらの剤に耐性となったストレインに対しても高い効果を示す。また、それらの剤との体系的な使用により、耐性菌発現の危険性を軽減することが可能である。

また、本剤は多くの作物に対して、生育ステージや露地、施設等の栽培条件によらず薬害がないので安心して使用可能である。

本剤は人畜及び水生生物に対する毒性が低い。また、蜜蜂を初め蚕や天敵等の有用昆虫にも影響がなく、鳥類にも影響がないため、総合的害虫防除管理 (IPM) での使用が可能である。

#### IV. 適用及び使用上の注意

##### 1. プロプラント液剤

###### 有効成分の種類及び含有量

プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩 66.7%

##### (1) 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩を含む農薬の総使用回数
はくさい	べと病	1000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散 布	2回以内
たまねぎ		500～ 1000倍		収穫14日 前まで			

##### (2) 使用上の注意事項

- 1) うり科野菜、豆類、なすには薬害を生ずる恐れがあるので、周辺にそれらの作物がある場合はかからないように注意すること。
- 2) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

##### 2. ターフシャワー

###### 有効成分の種類及び含有量

プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩 66.7%

##### (1) 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩を含む農薬の総使用回数
芝 (ベント グラス)	赤焼病	400～ 600倍	1L/m <sup>2</sup>	発病 初期	8回以内	散布	8回以内

##### (2) 使用上の注意事項

- 1) うり科野菜、豆類、なすには薬害を生ずる恐れがあるので、周辺にそれらの作物がある場合にはかからないように注意すること。
- 2) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

なお、次の試験項目については、以下の理由により試験を省略した。

###### ア) 茶の残臭試験

本剤は、適用作物に茶を含まないことから、本試験を省略した。

###### イ) タバコの喫味試験

本剤は、適用作物にタバコを含まないことから、本試験を省略した。

###### ウ) 水田水の流出による薬害試験

本剤は、水田において使用されないことから、本試験を省略した。

エ) 揮散による薬害試験

本剤は、除草剤ではないことから、本試験を省略した。

オ) 後作物薬害試験

本剤は、土壌残留性試験の結果から、適用作物の後に栽培される農作物に影響を及ぼすおそれがないと考えられることから、本試験を省略した。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性試験

(1) 分析方法の原理と操作概要

- ① 酸性下で磨砕均質化した試料をアセトン水で抽出
- ② 溶媒留去後、塩基性で多孔性ケイソウ土カラムに処理し、n-ヘキサンで溶出し、溶出液を濃縮、又は②'溶媒留去後、塩化ナトリウム飽和下に酢酸エチルで洗浄した後、炭酸ナトリウムを添加してジエチルエーテルで抽出し、抽出液を濃縮
- ③ 濃縮乾固物をアセトンに溶解し、ガスクロマトグラフィー (NPD) で分析、測定
- ④ 検量線法により定量

(2) 分析対象化合物名

化学名：プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート

propyl 3-(dimethylamino) propylcarbamate (IUPAC 名)

プロピル=[3- (ジメチルアミノ) プロピル]カルバマート

propyl [3-(dimethylamino) propyl]carbamate (CA 名)

一般名：プロバモカルブ

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：188.3

(3) 残留試験結果

次頁以降に示す。



プロパモカルブ塩酸塩剤残留分析結果 (作物)

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)					
						公的分析機関			社内分析機関		
						プロパモカルブ			プロパモカルブ		
						分析値	分析値	平均値	分析値	分析値	平均値
No.1	はくさい (露地) (茎葉) 平成 14 年度	液剤 (66.7%) 1000 倍、200L/10a 散布	日本植物防疫 協会研究所 (あこがれ)	0	—	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	14	0.510	0.503	0.506	0.344	0.342	0.343
				2	21	0.422	0.399	0.410	0.130	0.129	0.130
				2	28	0.717	0.667	0.692	0.119	0.111	0.115
		液剤 (66.7%) 1000 倍、150L/10a 散布	日本植物防疫 協会研究所 高知試験場 (耐病 60 日)	0	—	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	14	4.55	4.45	4.50	1.84	1.64	1.74
				2	21	0.969	0.940	0.954	0.176	0.166	0.171
				2	28	0.909	0.835	0.872	0.199	0.170	0.184
No.2	はくさい (露地) (茎葉) 平成 15 年度	液剤 (66.7%) 1000 倍、200L/10a 散布	北海道植物防 疫協会 (空海 65)	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01
				2	7	1.65	1.56	1.60	0.31	0.29	0.30
				2	14	0.10	0.09	0.10	0.03	0.03	0.03
				2	21	<0.05	<0.05	<0.05	0.03	0.03	0.03
				2	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.02	0.02	0.02
		液剤 (66.7%) 1000 倍、300L/10a 散布	長野県植物防 疫協会 松代研究所 (黄ごころ)	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01
				2	7	1.78	1.66	1.72	2.63	2.29	2.46
				2	14	0.48	0.47	0.48	0.37	0.34	0.36
				2	21	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.05	0.06
				2	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.04	0.02	0.03
No.3	たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 14 年度	液剤 (66.7%) 500 倍、200L/10a 散布	日本植物防疫 協会研究所 (O・L 黄)	0	—	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	14	0.013	0.011	0.012	<0.009	<0.009	<0.009
				2	21	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	28	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
			兵庫県植物防 疫協会 (ソニック)	0	—	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	14	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	21	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009
				2	28	<0.008	<0.008	<0.008	<0.009	<0.009	<0.009

## 2. 土壌残留性試験

### (1) 分析法の原理と操作概要

土壌試料を酸性下にアセトニトリルで抽出する。抽出液を濃縮して得られた水性液を塩基性として珪藻土カラムに吸着、酢酸エチルで溶出する。溶出液の濃縮物をメタノールに溶かし、ENVI-Carb/LC-NH<sub>2</sub>カラムに移し、メタノールで溶出する。溶出液を濃縮乾固後、残留物をアセトンに溶かしてDiolカラムに移し、アセトンで溶出する。溶出液を濃縮し、アセトンで定容してプロパモカルブ定量用のGC (NPD) で分析する。

### (2) 分析対象化合物

化学名：プロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：188.3

### (3) 残留試験結果

#### ① 容器内試験

推定半減期：親化合物

火山灰土 軽埴土

約 4 日

洪積花崗岩土壌 砂質壤土

約 17 日

分析機関：

資料 番号	試料調製及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg) *			
		濃 度	回数		最高値	平均値		
1	日本植物防疫協会 研究所 (牛久市結束町)  (火山灰土、軽埴土) 畑 地 2003 年度	純品換算 20mg/kg  25°C	0	—	<0.05	<0.05		
			1	0	16.1	15.6		
			1	1	14.5	13.8		
			1	3	11.1	10.9		
			1	7	1.87	1.87		
			1	14	0.73	0.72		
			1	28	0.62	0.62		
			1	45	0.58	0.56		
			1	60	0.30	0.30		
			1	90	0.17	0.16		
			西日本グリーン 研究所 (福岡市東区)  (洪積花崗岩土壌、 砂質壤土) 畑 地 2003 年度	純品換算 20mg/kg  25°C	0	—	<0.05	<0.05
					1	0	16.1	15.8
					1	1	11.9	11.8
					1	3	12.7	12.6
1	7	13.0			13.0			
1	14	11.4			11.1			
1	28	2.59			2.56			
1	45	0.69			0.66			
1	60	0.17			0.16			
1	90	<0.05			<0.05			

\* 測定値はプロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩換算値

② ほ場試験

推定半減期：親化合物

火山灰土 軽埴土

約 29 日

洪積花崗岩土壌 砂質壤土 約 32 日

分析機関：

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg) *	
		濃 度	回数		最高値	平均値
2	日本植物防疫協会 研究所 (牛久市結束町)  (火山灰土、軽埴土) 畑 地 2003 年度	液剤 (64%)  400 倍希釈 1000L/10a	0	—	<0.05	<0.05
			1	0	10.3	10.2
			1	1	13.2	13.0
			1	3	14.4	13.6
			1	7	10.6	10.4
			1	14	12.0	11.9
			1	28	7.50	7.12
			1	43	3.46	3.27
			1	58	1.68	1.64
			1	90	0.82	0.82
			1	120	0.44	0.38
			1	180	0.16	0.13
	西日本グリーン 研究所 (福岡市東区)  (洪積花崗岩土壌、 砂質壤土) 畑 地 2003 年度	液剤 (64%)  400 倍希釈 1000L/10a	0	—	<0.05	<0.05
			1	0	3.17	3.14
			1	1	2.80	2.68
			1	3	3.73	3.49
			1	7	4.24	3.87
			1	14	3.64	3.61
1	28	2.62	2.61			
1	43	0.92	0.92			
1	57	0.40	0.36			
1	90	<0.05	<0.05			
1	120	0.05	0.05			
1	180	<0.05	<0.05			

\* 測定値はプロピル=3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバマート塩酸塩換算値

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1区当り の供試数	試験方法	試験水 温 (°C)	LC50 又は EC50 値 (ppm) { ( ) は有効成分換算値 }				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
AO-1 GLP	魚類急性 毒性試験 製剤 ( ) *	コイ	3 又は 7	止水式	20.8~ 21.6	>133 ( )	>133 ( )	>133 ( )	>133 ( )	(2000 年)
AO-2 GLP	魚類急性 毒性試験 製剤 ( ) *	ニジマス	7	半止水式	15.5~ 16.5	>140 ( )	>140 ( )	>140 ( )	>140 ( )	(1996 年)
AO-3 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 製剤 ( ) *	オオミジンコ	20	止水式	21.0~ 21.2	>140 ( )	>140 ( )			(1996 年)
AO-4 GLP	ミジンコ類 繁殖試験 製剤 ( ) *	オオミジンコ	10	半止水式	19.8~ 20.6	21 日間 EC50 (親) : 約 100 ( ) (繁殖) : >100 ( ) NOEC : 46 ( ) LOEC : 100 ( )				(1998 年)
AO-5 GLP	藻類生長 阻害試験 製剤 ( ) *	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期 濃度 10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	22~ 23	EbC50 (24-72h) 240 ( ) ErC50 (24-72h) 250 ( )				(1996 年)

\* 原体及び製剤 (液剤) は同一成分組成である。

### 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1区当り 供試数	試験方法**	試験結果**	試験機関 (報告年)
HB	ミツバチ 影響試験 製剤 ( % ) *	セイヨウミツバチ (ハタラクバチ)	50 頭	経口及び 接触投与 6.25、12.5、25、 50、100 µg/頭	経口 LD50 >116 µg/頭 接触 LD50 >100 µg/頭	(1997 年)
BM	蚕影響試験 製剤 ( % ) *	カイコ	60 頭	桑葉浸漬処理 1344 mg/L	カイコに影響なし	(2004 年)
NE-1	天敵昆虫等 影響試験 製剤 ( % ) *	ナナホシテントウ (幼虫)	30 頭	散布処理 1.08 kg/ha	死亡率 0% 成虫の繁殖に 影響なし	(1998 年)
NE-2	天敵昆虫等 影響試験 製剤 ( % ) *	ヤマトクサカゲロウ (幼虫)	30 頭	散布処理 1.08 kg/ha	死亡率 0% 成虫の繁殖に 影響なし	(1998 年)
NE-3	天敵昆虫等 影響試験 製剤 ( % ) *	クモ類 (成虫)	20 頭 (雌雄各 10)	散布処理 108 kg/ha	死亡率 0% 摂餌量に影響なし	(1998 年)

\* 原体及び製剤 (液剤) は同一成分組成である。 \*\* 有効成分換算値

鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1区当りの 供試数	投与 方法	投与量	LD50及び 無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
B-1	急性経口投与 毒性試験 製剤 ( % ) *	マガモ	雌雄各 5 羽	強制経 口投与	64, 357, 2000 mg/kg	LD50 >2000 mg/kg NOEL 64 mg/kg	嘔吐、頭部 振せん、不 協調行動	(1996)
B-2	急性経口投与 毒性試験 製剤 ( % ) *	コリン ウズラ	雌雄各 5 羽	強制経 口投与	112, 225, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD50 2571 mg/kg NOEL 225 mg/kg	液状便、姿 勢・呼吸・歩 行影響、痙 攣、下垂	(2002)

\* 原体及び製剤（液剤）は同一成分組成である。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲などのないように注意すること。
- (2) 原液は眼に対して弱い刺激性があるので、散布液調製時には眼に入らないように注意すること。  
眼に入った場合は直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。

2. 解毒法及び治療法

通常の使用方法では特にその該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例

シマック-アグリファール社で製造、販売を開始して以来、現在まで製造時及び散布時における作業従事者に対する毒性等に関する事故例は報告されていない。

## VIII. 毒性

### <毒性試験一覧表>

#### 1. 原体を用いた試験成績\*

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
A-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀2000 (有効成分換算推定値: )	♂♀ >2000 (有効成分換算推定値: )	(1995年)	25	
A-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀2000 (有効成分換算推定値: )	♂♀ >2000 (有効成分換算推定値: )	(1995年)	26	
A-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト)	♂♀5.01mg/L (有効成分換算推定値: )	♂♀ >5.01mg/L (有効成分換算推定値: )	(1995年)	27	
S (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 30日間観察	モルモット	♀20 陰性対照 ♀10	感作:原液0.5mL経皮 惹起:原液75%水希釈液 0.5mL経皮		感作性なし	(1995年)	29	
NA (GLP)	急性神経毒性 (28日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀有効成分0,20,200,2000	有効成分2000	(2002年)	31	
省略	急性遅発性神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるので省略。						(2002年)	33
SA-1 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂♀各10 回復群各10	混餌	♂♀有効成分0,375,1500,6000ppm	有効成分1500ppm (♂104,♀130)	(2001年)	34	
SA-2 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	混餌	♂♀有効成分0,1000,3000,10000ppm	有効成分3000ppm (♂131,♀161)	(2001年)	39	
SD (GLP)	28日間反復経皮投与毒性	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀有効成分0,75,300,1200	有効成分♂1200,♀300	(2002年)	43	
SN (GLP)	反復経口投与神経毒性	ラット	♂♀各20	混餌	♂♀有効成分0,375,1500,6000ppm	有効成分1500ppm (♂72.6~127.5,♀86.1~121.9)	(2002年)	47	
省略	反復経口投与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるので省略。						(2002年)	51
C-1 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 12ヶ月間	ラット	♂♀各20	混餌	♂♀有効成分0,375,1500,6000ppm	有効成分♂1500ppm (84)、♀375ppm (29)	(2002年)	52	
C-2 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 12ヶ月間	イヌ	♂♀各4	混餌	♂♀有効成分0,1000,2500,10000ppm	有効成分1000ppm (♂39,♀42)	(2003年)	58	
C-3 (GLP)	発がん性 18ヶ月間	マウス	♂♀各50	混餌	♂♀有効成分0,120,840,6000ppm	有効成分840ppm (♂106,♀136) 発がん性なし	(2003年)	65	
C-4 (GLP)	2年間反復経口投与毒性/発がん性 24ヶ月間	ラット	♂♀各50	混餌	♂♀有効成分0,2000,5000,12500ppm	発がん性なし	(2001年)	71	
R-1 (GLP)	繁殖性 (2世代)	ラット	♂♀各28	経口	♂♀有効成分0,50,200,1000	有効成分200	(2002年)	81	

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
R-2 (GLP)	催奇形性 (妊娠6~21日投与)	ラット	妊娠24	混餌	有効成分0, 375, 1500, 6000ppm	有効成分: 母動物 胎児 1500ppm (123); 生殖 齧生6000ppm (456)	(2001年)	96	
R-3 (GLP)	催奇形性 (妊娠6~27日投与)	ウサギ	妊娠29~32	混餌	有効成分0, 500, 2000, 8000ppm	有効成分: 母動物2000ppm (76); 胎児生殖 齧生8000ppm (269)	(2002年)	101	
MU-1 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	株: 初菌: TAI100, TAI535, TAI538, TA98, TAI537		<i>in vitro</i>	0, 50, 150, 500, 1500, 5000µgプレート	陰性	(1997年)	106	
MU-2 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	有効成分0, 7, 23, 69, 230, 691, 2300, 3455, 5000µgプレート	陰性	(2001年)	109	
MU-3 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	培養ヒト末梢リンパ球		<i>in vitro</i>	有効成分 518~5000 µg/mL	陰性	(2001年)	112	
MU-4 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各5	腹腔内	有効成分0, 69, 138, 276	陰性	(2001年)	116	
MU-5 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異)	LS178Y マウスリンパ腫細胞		<i>in vitro</i>	有効成分 3, 10, 33, 100, 1000, 3330, 5000 µg/mL	陰性	(2001年)	118	
P (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般状態	マウス Irwin法	♀6	経口	有効成分0, 500, 1000, 2000	(2003年)	123
		腎機能		ラット	♀6	経口	有効成分0, 500, 1000, 2000		
		呼吸器系		ウサギ	♀4	静脈内 (麻酔下)	有効成分0, 126, 303, 728		
		循環器系					有効成分126		

\* 試験には総て製剤を検体とした。但し、原体及び製剤の成分組成は同一である。

## 2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
(GLP)								
(GLP)								
(GLP)								
(GLP)								

### 3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-1 (GLP)	急性経口毒性 14日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替。						134
A-2 (GLP)	急性経皮毒性 14日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替。						135
A-3 (GLP)	急性吸入毒性 14日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替。						136
I-1 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀6	塗布	0.5mL/匹	刺激性なし	(1995年)	137
I-2 (GLP)	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♀6	点眼	0.1mL/匹	僅かに 刺激性あり	(1995年)	138
S (GLP)	皮膚感作性 30日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替。						140



1. 原体を用いた試験 (急性経口)

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験 (限界試験) (資料 No.A-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体の純度: %、

供試動物: Sprague Dawley 系ラット、7~8 週齢、試験開始時体重: 雄 133~153g、雌 127~140g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を希釈せず、2000mg/kg の割合で経口投与した。投与前に一夜絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。個体別体重は 0、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000 (有効成分換算推定値: )
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 >2000 (有効成分換算推定値: )
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与による症状は発現しなかった
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000 (有効成分換算推定値: )
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000 (有効成分換算推定値: )

試験期間中に何らの毒性症状も認められなかった。すべての動物は 14 日間を通して予測どおりの体重増加を示した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験（限界試験）（急性経皮）  
（資料 No.A-2）  
試験機関：[GLP 対応]  
報告書作成年：1995 年

検体の純度： %、

供試動物：Sprague Dawley 系ラット、10～14 週齢、試験開始時体重：雄 215～242g、雌 202～237g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を希釈せず、2000mg/kg（1.89mL/kg）の割合で躯体背部皮膚（約 5×4cm）に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験期間中毎日 1 回処理部位を検査して一次刺激性を Draize 法により評価した。個体別体重は 0、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000 (有効成分換算推定値： )
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 >2000 (有効成分換算推定値： )
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与による症状は発現しなかった
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000 (有効成分換算推定値： )
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000 (有効成分換算推定値： )

試験期間中に何らの毒性症状も認められなかった。

すべての動物は試験期間中に予測どおりの体重増加を示した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験 (急性吸入)  
(資料 No.A-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度： %、

供試動物：Sprague Dawley 系若齢成獣ラット、試験開始時体重：雄 205～232g、雌 206～215g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：噴霧発生装置を用いて検体のミストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。なお、5.01mg/L はミスト発生可能な最高濃度であった。

暴露空気をガラスフィルターによって捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	34.8
実際濃度 (mg/L)	5.01
粒子径分布 (%) **	
<0.5 (μm)	7.64
0.5～0.9	13.96
0.9～1.6	35.81
1.6～3.5	16.28
3.5～10.0	9.88
空気力学的質量中位径 (μm)	1.8
吸収可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)	81.3
チャンバー容積 (L)	約 30
チャンバー内通気量 (L/分)	16
暴露条件	ミスト 4 時間 鼻部暴露

\*\* 重量測定法により 4 回測定した平均値

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は 0、7 及び 14 日に個体別に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	5.01 (有効成分換算推定値： )
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雄、雌 >5.01 (有効成分換算推定値： )
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間 及び消失時間	暴露1時間後から発現 暴露後2日に消失
死亡の認められなかつ た最高暴露濃度 (mg/L)	5.01 (有効成分換算推定値： )

症状としては、雌雄に関係なく暴露中及び暴露直後に被毛の湿潤が、暴露直後に円背位及び立毛が観察された。

試験期間中は正常な体重増加を示した。

肉眼的病理検査では、すべての動物とも何ら特記すべき変化は認められなかった。

(2) 皮膚感作性

(皮膚感作性)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.S)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度： %

供試動物：Dunkin-Hartley 系白色モルモット、雌 8～12 週齢、体重 320～385g、検体処理群：20 匹、陰性対照群：10 匹

観察期間：30 日間観察（試験実施期間 1994 年 10 月 27 日～1994 年 11 月 30 日）

試験方法：Buehler 法を用いた。

感 作；刈毛した各動物の左腹側部に、試験 0、2、4、7、9、11、14、16 及び 18 日の計 9 回、吸収リント布に処理した 0.5mL の原液を適用し、外科用粘着テープで固定して、アルミホイルで覆い、さらに弾性粘着包帯で固定した。各適用後 6 時間に被覆を除去し、24 時間後及び次回の処理直前に紅斑反応を検査した。陰性対照群は検体を含まないリント布を適用し、同様に処置した。

惹 起；試験 28 日に検体処理群と陰性対照群は感作時と同様な方法で刈毛した各動物の右腹側部に検体の原液及び 75%希釈液各 0.5mL を 1 回適用した。適用後 6 時間に被覆を除去し、処理位置をマーカーペンで確認した。

観察項目：被覆除去後 24 及び 48 時間に処理部位を観察し、下記の採点基準に従って採点した。

皮膚反応	評価点
外観変化なし	0
斑点状の紅斑	1
中程度及びびまん性の紅斑	2
強度の紅斑及び腫脹	3

試験結果：各観察時間における感作変化についての動物数を下表に示す。

群	感 作	惹 起	供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率 (%)
				24 時間				48 時間				
				皮膚反応評点				皮膚反応評点				
検 体	原 液	原 液	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		75%希釈液		0	0	0	0	0	0	0	0	
陰性対照	—	原 液	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		75%希釈液		0	0	0	0	0	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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(皮膚感作性)

惹起の結果、検体処理群及び陰性対照群ではいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。また、検体処理群の試験 0 及び 30 日間における体重増加は陰性対照群と比較して同等であった。

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断される。

(3) 急性神経毒性 (急性神経毒性)  
 ラットを用いた急性神経毒性試験 (資料 No.NA)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体の純度： %

供試動物：Wistar (Ctrl:[WI]WU BR) 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 7~8 週齢

観察期間：14 日間観察

投与方法：投与量が有効成分換算で 0、20、200 及び 2000mg/kg となるように検体を水道水で希釈した調製液を 10mL/kg の割合で動物の胃内に単回強制経口投与した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連する臨床症状は認められなかった。

体重変化；試験開始前、投与直後、試験 7 及び試験 14 日に全動物の体重を測定した。  
 検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量及び摂水量；摂餌量及び摂水量は測定しなかった。

詳細な状態の観察及び機能検査；試験開始前、投与直後、試験 7 及び試験 14 日に全動物を対象に以下の項目を測定した。

自律神経系機能（流涙、流涎、光に対する瞳孔反射、眼瞼閉鎖、立毛、排泄状態）、神経筋（歩行、前肢及び後肢握力、着地時開脚度、立ち直り反射）、感覚運動系（テールピンチ、クリック、接触及び視覚的対象物の接近に対する反応）、痙攣（間代性及び強直性痙攣）、興奮性（取り出し易さ、取扱操作に対する反応、覚醒）、活動性（立ち直り、姿勢、自発運動量）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌									
	20			200			2000			20			200			2000			
投与量 (mg/kg)	時間	7 日	14 日	時間	7 日	14 日	時間	7 日	14 日	時間	7 日	14 日	時間	7 日	14 日	時間	7 日	14 日	
自発運動量																			
移動距離				μ			μ										μ		
移動回数				81			60										46		
平均移動速度				85			64			π			1			48			
				74			58			132			142			69			
立ち直り																↓	22		
体温																μ			
																98			

分散分析：1 ↓ = P<0.05、π μ = P<0.01、π μ = P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

検体投与後 1 時間では、2000mg/kg 群の雌雄及び 200mg/kg 群の雄に自発運動量の総移動距離、移動回数及び平均移動速度において対照群に比し低下を示した。2000mg/kg 群の雌には立ち直り反射及び体温の低下がみられた。また 20mg/kg 群の雌に投与 1 時間後及び 2 週間後に平均移動速度の有意な亢進が認められたが、これらの影響は各項目に特異的な神経毒性ではなく、かつ回復性があることから、全身性の毒性作用に起因すると考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了後に各群雌雄各 7 匹を対象に、エーテル麻酔下で、リン酸緩衝液及びリン酸緩衝液アルデヒド固定液で順次灌流固定した後、2000mg/kg 群及び対照群の以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

大脳（終脳、間脳、間脳／中脳移行帯、中脳／脳橋横断スラブ）、小脳、延髄、頸髄、胸髄、腰髄、背根、腹根、脊髄神経節、三叉神経節、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、足底神経、眼球、視神経、腓筋。

検体投与に関連する神経病理学的変化は認められなかった。

以上の結果から、ラットに対する単回強制投与による急性神経毒性試験において、検体の特異的な神経毒性作用は認められなかったので、本剤のラットに対する急性神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000mg/kg であると判断される。



(4) 急性遅発性神経毒性  
試験省略

(急性遅発性神経)  
(資料 No.DN-1 省略)

省略理由

平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号「『農薬の登録申請に係る試験成績について』（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用について」の 4.「試験成績の提出の除外について」(2)「毒性に関する試験成績について」⑧「急性遅発性神経毒性試験成績について」ア.「当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められる場合」に該当するため。

(5) 90 日間反復経口投与毒性 (90 日間反復経口)  
 1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.SA-1)  
 試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度: %

供試動物: Hanlbm: Wistar 系ラット、主試験群: 1 群雌雄各 10 匹、回復試験群 (対照群及び高用量群): 1 群雌雄各 10 匹、開始時約 6 週齢  
 回復試験群は 90 日間の投与に続く 28 日間の回復期間を設けた。

投与期間: 90~91 日間 (2000 年 8 月 1 日~2000 年 10 月 31 日及び 11 月 1 日)

投与方法: 主試験群には、検体を 0、375、1500 及び 6000ppm の有効成分濃度 (以下同様) で、また回復試験群には、検体を 0 及び 6000ppm の濃度で飼料に混入し、90 (又は 91) 日間にわたって随時摂食させた。回復試験群は検体投与後、検体を添加しない飼料でさらに 28 日間飼育した。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。飼料中の有効成分濃度は分析して確認した。

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観察した。

死亡及び一般状態に検体投与に関連のある異常は認められなかった。

体重変化; 投与開始から週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた平均体重及び平均体重増加量を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	375		1500		6000		375		1500		6000	
期間	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量
2 週 (試験 8 日)		↓ 87				⇐ 83						↓ 73
3 週 (試験 15 日)						↓ 90						↓ 95
4 週 (試験 22 日)						⇐ 89						⇐ 83
5 週 (試験 29 日)						⇐ 88						↓ 95
6 週 (試験 36 日)						⇐ 88						↓ 95
7 週 (試験 43 日)						⇐ 88						⇐ 93
8 週 (試験 50 日)						↓ 89						⇐ 94
9 週 (試験 57 日)						⇐ 88						⇐ 93
10 週 (試験 64 日)						⇐ 88						⇐ 94
11 週 (試験 71 日)						⇐ 88						⇐ 93
12 週 (試験 78 日)						⇐ 88						⇐ 93
13 週 (試験 85 日)						⇐ 88						⇐ 93
14 週 (試験 91 日)						⇐ 89						⇐ 93

Dunnett 検定 : ↓ = P<0.05, † = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

6000ppm 群の雌雄に平均体重の低値又は平均体重増加抑制が試験 2 週以降に記録された。回復期間中、6000ppm 群の雌雄の体重に回復がみられた。375 及び 1500ppm 群の雌雄の平均体重及び平均体重増加量に検体投与の影響はなかった。

摂餌量及び相対摂餌量；投与開始から週 1 回摂餌量を測定し、相対摂餌量を算出した。摂餌量又は相対摂餌量に検体投与による影響はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		375	1500	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	28	104	434
	雌	34	130	540

飲水量；試験期間中、主観的に評価したが、影響がみられなかったので定量的には評価しなかった。

機能検査；試験 12 から 13 週及び回復期間終了時の全動物を対象に、聴力、瞳孔反射、静位反射及び立ち直り反射、握力ならびに自発運動量を評価した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

血液学的検査；主試験群では投与期間終了時に、回復試験群では回復期間終了時に全動物を対象に眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球数容量 (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、赤血球分布幅、総白血球数、型別白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、網状赤血球、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	375	1500	6000	375	1500	6000
投与量 (ppm)	375	1500	6000	375	1500	6000
検査時期	投与期間終了時		回復期間 終了時	投与期間終了時		回復期間 終了時
赤血球数					‡ 94	
ヘモグロビン量				↓ 96	↓ 97	
ヘマトクリット値				‡ 97	‡ 97	
MCV				↑ 103		
血小板数			↑ 120			
総白血球数	↓ 78			↓ 78	‡ 78	
PT						† 105
PTT	† 124	† 123				

Dunnett 検定 : † ↓ = P<0.05, † ‡ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

主試験では、雄の 375ppm 群に白血球数の低値、375 及び 1500ppm 群に部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、雌の 375 及び 1500ppm 群に白血球数の低値、1500ppm 群に赤血球数の低値及び MCV の高値、1500 及び 6000ppm にヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低値が認められた。しかし、これら変化に用量反応相関性がみられず、また程度が軽微であったので、これらの群間差は投与に関連しないと考えられた。回復試験終了時では 6000ppm 群の雄に血小板の高値及び雌にプロトロンビン時間の延長が認められた。しかし、投

与の影響がみられず、しかも得られた値がこの齢期及び系統のラットに予想範囲内であったので、これらの差に検体投与との関連性はないと考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査時に採った血液から得られた血漿試料を用いて、以下の項目を測定した。

GPT、GOT、ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、グルコース、尿素、総タンパク、アルブミン、グロブリン、アルブミングロブリン比 (A/G)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン

対照群と比べ統計学的有意の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	375	1500	6000	375	1500	6000
投与量 (ppm)						
検査時期	投与期間終了時		回復期間終了時	投与期間終了時		回復期間終了時
GPT						↓ 63
アルブミン	↓ 97					
ALP			↑ 119			↑ 143
ビリルビン						↓ 88
クレアチニン				↑ 78		
グルコース			↑ 116			
ナトリウム	↑ 96	↑ 96	↑ 101		↓ 99	
カリウム	↑ 90	↓ 94			↑ 91	
カルシウム				↓ 97	↑ 96	
塩素	↑ 101		↑ 101			
無機リン					↓ 87	

Dunnett 検定：↑ ↓ = P<0.05、↑↑ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

主試験では、雄の 375 及び 1500ppm 群にナトリウムとカリウムの低値、375ppm 群に塩素の高値及びアルブミンの低値が、雌の 6000ppm 群に GTP の低値、375ppm 群にクレアチニン及びカルシウム、1500ppm にナトリウム、カリウム、カルシウム及び無機リンの低値が認められた。しかし、用量相関性がみられず、また変化の程度が軽微であったので、これらの変化は投与に関連しないと考えられた。また、投与期間終了時に投与に関連する変化が認められなかったことから、回復試験群の動物にみられた有意差に重要性はない。

尿検査；主試験群では投与期間終了時に、回復試験群では回復期間終了時に全動物を対象に一夜（約 16 時間）採集した。尿試料採集中に飼料は控えたが、飲水は与えた。尿試料について以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、比重、pH、尿タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、沈渣（白血球、赤血球、円柱細胞、上皮細胞、硝子質、細菌、その他）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表（次頁）に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		375	1500	6000	375	1500	6000
検査時期		投与期間終了時		回復期間 終了時	投与期間終了時		回復期間 終了時
色調							↓ *
比重							≡ 99
pH		≡					
ナトリウム	mmol/L			↓ 48			
	mmol/TPV			↓ 54*			↑ 148*
カリウム	mmol/L						≡ 48
カルシウム	mmol/L						≡ 45
硝子質		↓ *	↓ *				
その他の沈渣		↓ *	↓ *				

Dunnnett 検定 : ↓ = P<0.05, ≡ = P<0.01, \*Steel 検定 : ↑ ↓ = P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与期間終了時に 6000ppm の雄で尿中ナトリウムの濃度及び排出量における有意な低値がみられたが、他方の性に同様の所見及び用量反応相関性は認められず、回復期間中に同様の所見はみられなかった。375ppm 群の雄に記録された pH の有意な低値、375 及び 1500ppm 群の結晶及びその他の沈渣における低値は、用量反応相関性が認められなかったことから重要性はなかった。投与に関連する影響がみられなかったことから、回復期間終了時の投与群の雌にみられた有意差には重要性はなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時の全動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；主試験群では投与期間終了時の、回復試験群では回復期間終了時の剖検時に全生存動物を対象として次の臓器重量（及び最終体重）を測定し、対体重比も算出した。

脳、心、肝、胸腺、腎、副腎、脾、精巣、精巣上体、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		375	1500	6000	375	1500	6000
検査時期		投与期間終了時		回復期間 終了時	投与期間終了時		回復期間 終了時
体重							↓ 92
脳	重量						
	対体重比						↑ 108
肝	重量						≡ 89
	対体重比						
腎	重量						
	対体重比			↑ 106			
副腎	重量						≡ 82
	対体重比						

Dunnnett 検定 : ↑ ↓ = P<0.05, ≡ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与期間終了時に 6000ppm 群の雌で平均体重の有意な低値に伴い、肝及び副腎に平均重量の低下が認められた。また同群雌における脳重量の対体重比の有意な高値はこの群の低体重を反映するものであり、絶対重量に差はなく投与の影響はなかった。回復期間終了時に 6000ppm 群の雄に記録された腎重量の対

体重比の有意な高値は、個々の値がこの齢期及び系統のラットにおける予想範囲内であったことから、重要性はなかった。検体投与に関連する変化はいずれの投与群でも認められなかった。

肉眼的病理検査；主試験群では投与期間終了時に、回復試験群では回復期間終了時の全生存動物について剖検を行なった。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；主試験群の対照群及び 6000ppm 投与群、並びに回復試験群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。但し、脳、涙腺、腎、肝、肺、胃及びすべての肉眼的病変部についてはすべての動物を対象として検鏡した。

副腎、大動脈、脳、（子宮頸）、（陰核腺）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巢上部、眼球及び視神経並びにハーダー腺、乳腺、大腿骨、心、腎、涙腺、肺、リンパ節（顎下、腸間膜）、（鼻咽頭）、食道、卵巣、睪、下垂体、（包皮腺）、前立腺、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、坐骨神経、（精囊）、（骨格筋）、（皮膚）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胸骨及び骨髄、胃、精巢、胸腺、甲状腺及び上皮小体、（舌）、気管、膀胱、子宮、（膣）、肉眼的病変部。

検体投与に関連した病変を下表に示す。

性別		雄						雌					
検査時期		投与期間終了時				回復期間終了時		投与期間終了時				回復期間終了時	
投与量 (ppm)		0	375	1500	6000	0	6000	0	375	1500	6000	0	6000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	所見												
脳	脈絡叢空胞化	0	0	0	10	0	10	0	0	0	10	0	10
	（最小限）	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	（軽微）	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(6)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(6)
	（中等度）	(0)	(0)	(0)	(6)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(6)	(0)	(2)
	（重度）	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)	(1)
涙腺	空胞化	0	0	0	3	0	0	0	0	0	9	0	0
	（最小限）	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(6)	(0)	(0)
	（軽微）	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)
	（中等度）	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)

投与期間終了時における 6000ppm 群の動物の脳及び涙腺に、投与に関連する組織学的変化が認められた。脳では脈絡叢の空胞化が同群のすべての動物で認められ、変性の証拠を伴わない上皮細胞の単純な大型又は微小空胞形成を特徴とした。涙腺では、同群の雌雄で空胞化が認められた。この病変は主として小葉間導管ならびに腺房細胞の大型の小胞形成であり、その他の細胞損傷の証拠は認められなかった。

回復期間後 6000ppm 群では脳脈絡叢の空胞化の程度に軽減が認められ、涙腺では所見が認められなかった。

その他に検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果から、6000ppm 群の脳及び涙腺における病理組織学的検査所見に基づき、本剤のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験の無影響量は雌雄とも 1500ppm（雄 104mg/kg/日、雌 130mg/kg/日）であると判断される。

(90 日間反復経口)

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

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度: %

供試動物: ビーグル犬、試験群: 1 群雌雄各 4 匹、開始時約 4~6 か月齢

投与期間: 最低 90 日間 (2000 年 7 月 18 日~2000 年 11 月 1、2、5 及び 6 日)

投与方法: 検体を 0、1000、3000 及び 10000ppm の有効成分濃度 (以下同様) で飼料に混入し、最低 90 日間にわたって 1 頭当たり飼料 0.3kg を 1 日 1 回早朝に与えた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。飼料中の有効成分濃度は分析して確認した。

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観察した。

一般状態に検体投与に関連する異常は認められなかった。また、すべての動物が投与期間終了まで生存した。

体重変化; 試験前及び投与期間中は週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

すべての投与群の体重変動に、投与の影響はないと考えられた。

摂餌量及び相対摂餌量; 試験開始前及び投与期間中は 1 日 1 回摂餌量を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた摂餌量及び相対摂餌量を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	1000		3000		10000		1000		3000		10000	
期間	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量
試験 1~8 日						↓ 81						
試験 8~15 日					↓ 88							
試験 29~36 日					↓ 93							

Dunnett 検定: ↓ = P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

10000ppm 群の雌雄が試験開始直後の 2 から 3 週において対照群よりも低い摂餌量を示した。その後は投与群及び対照群の大半のイヌが与えた飼料 (300g/日) の全量を摂取した。平均相対摂餌量は投与開始直後に 10000ppm 群の雌雄に低値が記録されたが、その後は対照群とほぼ等しい値であった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	45	131	433
	雌	51	161	471

血液学的検査；試験前、試験 6 及び 13 週（試験終了時）に、全動物を対象に頸動脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球数容量 (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、赤血球分布幅、総白血球数、型別白血球数（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	1000		3000		10000		1000		3000		10000	
投与量 (ppm)	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週
赤血球数											1 116	
MCV			1 105	1 104								
MCH	1 105		11 107	11 105	1 106							
血小板数									1 158			
赤血球分布幅					↓ 93							

Dunnett 検定：1 ↓ = P<0.05、11 11 = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

血液学的検査結果に検体投与の影響はなかった。

試験 6 週に全投与群の雄に記録された MCH の顕著な差は対照群の雄における低値を反映するものであった。同様の値が試験 13 週の 3000ppm 投与群及び対照群の雄の MCH に記録された。対照群に比し統計学的に有意差を示したその他の変化は、差が用量反応性を示さなかったことから、投与との関連性はないと考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査時に採った血液から得られた血清試料を用いて、以下の項目を測定した。

GPT、GOT、ALP、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、グルコース、クレアチニン、尿素、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	1000		3000		10000		1000		3000		10000	
投与量 (ppm)	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週
GGT								1 327				
総ビリルビン											11 148	
総タンパク									1 110			
トリグリセリド												1 150
カルシウム							1 107					
塩素	1 105	1 104										
無機リン		1 114										

Dunnett 検定：1 ↓ = P<0.05、11 11 = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。



血液生化学検査結果に検体投与の影響はなかった。

対照群に対して統計学的に有意差の認められた変化は、差が用量反応性を示さなかったこと及び／又は変化の程度が極めて小さく毒性学的に問題とならなかったことから、投与との関連性はないと考えられた。

尿検査；試験前、試験 6 及び 13 週（試験終了時）に、全動物を対象に一夜（約 16 時間）尿を採集した。尿試料について以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、比重、pH、尿タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、沈渣（白血球、赤血球、円柱細胞、上皮細胞、硝子質、細菌、その他）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	1000		3000		10000		1000		3000		10000	
投与量 (ppm)	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週	6 週	13 週
比重						† 102						
カリウム (mmol/L)												1 220
塩素 (mmol/L)						1 250						1 195

Dunnett 検定 : 1 =  $P < 0.05$ , † =  $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与期間終了時に 10000ppm 群の雌雄が対照群の雄の尿よりも塩素濃度の高い比較的少量の濃縮尿を排泄した。その他の項目では対照群と投与群の動物ではほぼ等しい結果が得られた。

眼科学的検査；試験前及び試験終了時の全動物について眼底検査法により検査した。

投与期間終了時に 10000ppm 群の雌雄のすべてが眼底の変性及び低屈折性を呈した。このようなタペタムの病変は、検体のキレート合成能により生じる亜鉛欠乏により起因し得るが、ヒトには光輝壁紙がないので問題とならない。その他に検体投与に関連のある影響はなかった。

臓器重量；投与期間終了時の剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、心、肝、甲状腺、胸腺、腎、副腎、脾、精巣、前立腺、精巣上体、子宮、卵巣

検体投与に関連のある影響はなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

剖検時に観察されたすべての肉眼的検査所見は偶発的と考えられ、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に、対照群及び高用量群の全動物を対象として、

以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。但し、脳、腎、涙腺、肝、肺、食道、下顎リンパ節、唾液腺（顎下腺、耳下腺及び舌下腺）、胃底、気管及び肉眼的病変部は全動物を対象として検鏡した。

入墨部分、骨格筋、胸骨、心、大動脈、気管、肺、脾、リンパ節（下顎、腸間膜）、胸腺、舌、唾液腺（顎下腺、耳下腺及び舌下腺）、膵、肝、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎、膀胱、尿管、前立腺、卵巣、子宮、子宮頸部、膺、皮膚及び乳腺領域、甲状腺、上

皮小体、副腎、下垂体、脳（延髄、脳橋、小脳、大脳）、涙腺、脊髄（系  
 髄、胸髄、腰髄）、坐骨神経、眼球及び視神経、精巣及び精巣上体。  
 認められた主要な所見を下表に示す。

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
臓器	検査動物数 所見	4	4	4	4	4	4	4	4	
気管	粘膜下腺 空胞化	総数	0	0	2	4	0	0	4	4
		(最小限)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)
肺	気管支/粘膜 下腺空胞化	総数	0	0	4	4	0	0	3	4
		(最小限)	(0)	(0)	(4)	(1)	(0)	(0)	(3)	(0)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(3)
食道	粘膜下腺 空胞化	総数	0	0	0	0	0	0	0	4
		(最小限)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
胃 (底部)	粘膜下腺 空胞化	総数	0	0	0	2	0	0	0	3
		(最小限)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
下顎 リンパ節	リンパ節皮質リ ンパ球様細胞の 空胞化	総数	0	0	0	3	0	0	0	4
		(最小限)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
耳下 唾液腺	空胞化	総数	0	0	0	1	0	0	0	3
		(最小限)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
舌下 唾液腺	空胞化	総数	0	0	1	4	0	0	1	4
		(最小限)	(0)	(0)	(1)	(3)	(0)	(0)	(1)	(1)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(重度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
涙腺	空胞化	総数	0	0	0	2	0	0	0	4
		(最小)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)

投与に関連する組織学的所見として、気管、食道、胃（底部）、唾液腺（舌下  
 腺、及び耳下腺）、涙腺、下顎リンパ節及び肺の気管／粘膜下腺に空胞化が認  
 められた。これらの所見は10000ppm投与群の大半の動物において最小限から  
 軽微に認められ、3000ppm投与群における一部の動物の気管、肺及び舌下腺に  
 おいて最小限に認められた。

なお、他の所見はいずれもこの齢期及び系統のビーグル犬にみられる自然発生  
 的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

以上の結果、本剤のイヌに対する90日間反復経口投与において認められた最小限の病理  
 組織学的変化に基づいて、無毒性量は3000ppm（雄131mg/kg/日、雌161mg/kg/日）である  
 と判断される。

(6) 28 日間反復経皮毒性

(28 日間反復経皮)

ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.SD)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度： %

供試動物：Wistar 系 Crl: (WI) BR ラット、試験群：1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄ほぼ同一齢期

投与期間：雄 28 日間 (2001 年 6 月 12 日～2001 年 7 月 9 日)

雌 29 日間 (2001 年 6 月 12 日～2001 年 7 月 10 日)

投与方法：試験前日に動物の背部を剪毛した。試験期間中必要に応じて次回投与の 3 時間以上前に剪毛した。

検体を雄では約 25cm<sup>2</sup>、雌では 18cm<sup>2</sup> の剪毛した皮膚に、0、75、300 及び 1200mg/kg の有効成分用量 (以下同様) で毎日 6 時間、最低 28 日間反復して塗布した。検体中の有効成分濃度は分析して確認した。

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観察した。

1200mg/kg 群における大半の雌の適用部位に壊死、紅斑 (巣状又は斑状)、創傷、鱗屑及び痂皮を含む皮膚刺激性の徴候がみられた。

1200mg/kg 群の雄及び雌各 1 例が試験 1 及び 12 日に、また、75mg/kg 群の雄 1 例が試験 13 日に死亡した。これらの動物には全身毒性を示す臨床徴候はなく、死因を示す組織学的及び肉眼的な所見も認められなかったことから、これらの死亡は検体の適用には関連しないと考えられた。

機能検査；適用 4 週に全動物を対象に、聴力、瞳孔反射、静的立ち直り反射、握力ならびに自発運動量を評価した。

検体投与に関連のある影響はみられなかった。

1200mg/kg 群の雄に若干の自発運動の亢進が記録されたが、この所見の裏付けとなる臨床徴候や確証的な神経系の形態学的な変化が認められなかったことから、この変化は偶発的に発現したもので、毒性学的に重要性はないと考えられた。

眼科検査；試験前の全動物及び試験 4 週の対照群及び 1200mg/kg 群について眼科検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

体重変化；試験 1、8、15、22 及び 28 日の適用前及び死亡時に体重を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた平均体重及び平均体重増加量を下表に示す。

性別	雄						雌					
	75		300		1200		75		300		1200	
投与量 (mg/kg)	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量
1週 (試験1日)					1106							
4週 (試験28日)												1150

Dunnett 検定 : † = P<0.05, ‡ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

試験 4 週の 1200mg/kg 群の雌に体重増加抑制が認められた。試験 1 日の 1200mg/kg 群の雄の体重が対照群よりも高い値を示したが、これは偶発的に生じたと考えられた。その他に検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から週 1 回摂餌量を測定した。

検体適用に関連すると考えられる摂餌量の差はみられなかった。

血液学的検査；試験終了時に一夜（最大 20 時間）絶食させた全動物を対象に後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球数容量 (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、赤血球分布幅、総白血球数、型別白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

対照群と比べ統計学的有意の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	75	300	1200	75	300	1200
赤血球分布幅						† 107
PT		‡ 97				† 108

Dunnett 検定 : † = P<0.05, ‡ P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1200mg/kg 群の雌で認められた赤血球幅及び PT 値の延長並びに 300mg/kg の雄にみられた PT の短縮には裏付けとなる所見が認められず、及び/または用量関連性の反応はみられなかったことから、これらの差は偶発的に生じたものであり、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査時に採った血液から得られた血漿試料を用いて、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 (ALAT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、グルコース、尿素、総タンパク、アルブミン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン

対照群と比べ統計学的有意の認められた項目を次表 (次頁) に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	75	300	1200	75	300	1200
ALP	↓ 80					
コレステロール						↓ 75
尿素	↓ 87	↓ 86				
総タンパク質				↓ 94		
アルブミン						↓ 90
ナトリウム	↑ 102	↑ 103			↑ 101	

Dunnett 検定 : ↓ = P<0.05, ↓ ↓ P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

1200mg/kg 群の雌でコレステロールとアルブミン値が低下を示した。これらの変化は、同群雌の肝重量の低下に起因する可能性があるが、組織学的検査において関連する病変がみられなかったことから、これらの変化の毒性学的な関連性は疑わしい。

対照群に比して統計学的有意差がみられたその他の項目には、検体適用に関連する分布がみられないことから、偶発的なものと考えられ、これらの所見に毒性学的な意義はないと考えられた。

臓器重量；試験終了時の剖検時に次の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心、肝、胸腺、腎、肺、副腎、脾、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	75	300	1200	75	300	1200
肝	重量					↓ 92
	対体重比					
胸腺	重量					↓ 76
	対体重比					
脾	重量					
	対体重比				↓ 88	

Dunnett 検定 : ↓ = P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

1200mg/kg 群の雌に肝及び胸腺の有意な重量低下が認められたが、関連する病理組織学的所見が認められず、また対体重比が対照群と同等であったことから、毒性学的には重要でないと考えられる。

300mg/kg 群の雌における脾重量の対体重比の低下には適用関連性は認められなかった。その他に検体投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

認められた主要な肉眼的病理所見を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	75	300	1200	0	75	300	1200
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
	所見							
皮膚適用部	痂皮形成			2				7**

Fisher 直接法 : \*\* = P<0.01

1200mg/kg 群の雄 2 例及び雌の大半に皮膚適用部位の痂皮形成が認められたが、雄では関連する組織学的所見の頻度に対照群との差はなかったことから、適用

関連性の皮膚刺激性の徴候は惹起されないと判断された。  
 その他に検体投与に関連する影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に、対照群及び高用量群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。但し、脳、涙腺、肝、肺、腎、適用部位の皮膚及び肉眼的病変部は全動物を対象として検鏡した。また、適用群の死亡動物は全組織を対象として検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、陰核腺、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経並びにハーダー腺、乳腺領域(雌)、大腿骨(関節を含む)、心、回腸、空腸、腎、喉頭、涙腺、眼窩外涙腺、肝、リンパ節(下顎及び腸間膜)、鼻咽頭、鼻、食道、卵巣、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚(適用部位及び非適用部位)、脊髄(頸部、胸部中央及び腰部)、脾、胸骨及び骨髓、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈

病理組織検査で所見の認められた項目を下表(次頁)に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	75	300	1200	0	75	300	1200
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	所見								
脳	脈絡叢空胞化 (最小限)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
	(軽微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	角化亢進に伴う慢性表皮過形成 滲出性炎症	3	3	3	5	0	0	0	2
皮膚 (適用部)	潰瘍性炎症	1	0	0	1	0	0	0	2
	(軽微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
	(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
	(重度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)

1200mg/kg 群の雌で脳脈絡叢の空胞化が最小限又は軽微な程度で記録されたが、影響のみられた上皮に付随する変性変化はみられなかった。さらに、同群雌 6 例の検体適用部の皮膚に軽微ないし重度の潰瘍性炎症が認められた。  
 その他に検体投与に関連する影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 28 日間反復経皮投与において認められた皮膚刺激性及び全身性作用の双方に基づき、無影響量は雌が 300mg/kg/日、雄が 1200mg/kg/日であると判断される。

(7) 反復経口投与神経毒性試験 (反復投与神経毒性)  
 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.SN)  
 試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度： %

供試動物：ウィスター (Cri:[WI]WU BR) 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 7 週齢

投与期間：101～104 日間 (2001 年 10 月 12 日～2002 年 1 月 21-24 日)

投与方法：検体を 0、375、1500 及び 6000ppm の有効成分濃度で飼料に混入し、101～104 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。飼料中の有効成分濃度は分析して確認した。

用量設定；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡及び一般状態に検体投与に関連のある異常は認められなかった。

体重変化；試験開始前、投与後の 2 週間 (試験 4、7 及び 11 日)、その後は週 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた平均体重及び平均体重増加量を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄						雌					
	375		1500		6000		375		1500		6000	
期間	体重	変化量	体重	変化量	体重	変化量	体重	変化量	体重	変化量	体重	変化量
試験 4 日												≠ 38
試験 18 日		↓ 82		↓ 84						↓ 57		
試験 60 日											↓ 93	
試験 88 日							1 277				↓ 93	
試験 91 日											↓ 92	
試験 0～91 日												≠ 81

分散分析及び Dunnett 検定：1 ↓ = P<0.05、≠ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

91 日間の投与期間中、雄ラットの期間別平均体重は全群でほぼ等しかった。平均体重変化量における有意差は試験 18 日 (11～18 日) の 375 及び 1500ppm 群において認められた。雌では、6000ppm 群の期間別平均体重が試験 4 日から 91 日まで対照群よりも全般的に低い値を示し、試験 60、88 及び 91 日に有意差が認められた。雌の体重変化では 6000ppm 群の投与開始時 (試験 0～4 日)、全投与期間 (試験 0～91 日) 及び 375ppm 群の試験 88 日において有意差がみられた。

摂餌量及び相対摂餌量；投与開始から週 1 回摂餌量を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた摂餌量を下表 (次頁) に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	375	1500	6000	375	1500	6000
試験 0~4 日						↓ 88
試験 18~25 日					↑ 109	
試験 32~39 日						↓ 87
試験 39~46 日						↓ 89
試験 53~60 日						↓ 93
試験 67~74 日						↓ 88
試験 74~81 日						≡ 89
試験 81~88 日			↓ 91			

分散分析及び Dunnett 検定 : ↑ = P<0.05, ≡ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄ラットの摂餌量は、試験 81~88 日の 6000ppm 群で対照群に比し有意に低い値を示した他には、各試験群でほぼ等しい値を示した。雌では 6000ppm 群の摂餌量が試験 25~32 日及び 32~39 日の期間以降に対照群に比し低値を示し、試験 0~4、32~39、39~46、53~60、67~74 及び 74~81 日の期間に有意なレベルに達した。相対摂餌量については、雌雄とも有意な群間差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		375	1500	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	17.6~31.8	72.6~127.5	280.9~488.1
	雌	21.9~29.3	86.1~121.9	336.8~476.5

詳細な状態の観察及び機能検査；試験開始前、投与 1 週間、1 ヶ月（試験 4 週）、2 ヶ月（試験 8 週）、及び 3 ヶ月（試験 13 週）に全動物を対象に以下の項目を測定した。

自律系（流涙、流涎、光に対する瞳孔反射、眼瞼閉鎖、立毛、排糞、排尿）、  
神経筋（歩行、前肢及び後肢握力、着地時開脚幅、立ち直り反射）、感覚運動系（テールピンチ、音、接触及び視覚的物質の接近に対する反応）、  
痙攣（間代性及び強直性痙攣）、興奮性（取り出し易さ、取扱に対する反応、覚醒）、活動性（立ち上がり、姿勢、自発運動量）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		375				1500				6000			
検査時期 (週)		1	4	8	13	1	4	8	13	1	4	8	13
覚醒	雄												
	雌										≡ 84		
着地時開脚幅	雄												
	雌				↓ 84								

Kruskal-Wallis 検定 : ↓ = P<0.05, ≡ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄ではすべての検査時期にいずれの検査項目においても顕著な群間差は認められなかった。雌では、投与第 1 週に「覚醒」の項目に顕著な群間差が認められ、6000ppm 群が対照群に比して有意に低かったが、対照群及び投与群の全動物において「覚醒」のスコアが正常範囲内（スコア 4 または 3）であった。第 13 週の雌の 375ppm 群に「開脚幅」の有意な低値が認められたが、この項目に対する神経毒性作用は多くの場合減少ではなく増大によって示されること、また 1500 及び 6000ppm 群には顕著な差はなく、神経に関連するその他の項目に



も顕著な変化がなかったことから、この単独所見は検体の直接の神経毒性作用ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に剖検をおこなった。  
 検体投与に影響のある影響はみられなかった。

病理組織学的検査；試験終了後に各群雌雄各7匹を対象に、エーテル麻酔下で、リン酸緩衝液及びリン酸緩衝液アルデヒド固定液で順次灌流固定した後、6000ppm群及び対照群の以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。但し、大脳（終脳及び間脳）及び小脳については全動物を対象として検鏡した。

大脳（終脳、間脳、間脳／中脳移行帯、中脳／脳橋横断スラブ）、小脳、延髄、頸髄、胸髄、腰髄、背根、腹根、脊髄神経節、三叉神経節、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、足底神経、眼球、視神経、腓筋。

認められた主要な病理組織学的所見を表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	375	1500	6000	0	375	1500	6000
臓器	検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7
大脳 (終脳)	側脳室脈絡叢上皮内空胞化	5	2	0	7	6	6	6	7
	非常に軽度	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
	軽度	(2)	(0)	(0)	(0)	(5)	(3)	(3)	(0)
	中等度	(0)	(2)	(0)	(1)	(1)	(3)	(2)	(0)
	重度	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
	非常に重度	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(5)
	側脳室脈絡叢欠損	2	5	7	0	1	1	1	0
大脳 (間脳)	第3側脳室脈絡叢上皮内空胞化	3	4	5	7	1	1	2	7**
	非常に軽度	(1)	(2)	(4)	(0)	(1)	(1)	(2)	(0)
	軽度	(2)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	中等度	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(6)
	重度	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
	側脳室脈絡叢上皮内空胞化	6	7	6	7	5	5	6	7
	非常に軽度	(1)	(2)	(2)	(0)	(3)	(2)	(3)	(0)
	軽度	(4)	(2)	(2)	(0)	(1)	(3)	(2)	(0)
	中等度	(1)	(3)	(2)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)
	重度	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(1)
非常に重度	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(6)	
	側脳室脈絡叢欠損	1	0	0	0	0	0	0	0
小脳	第4側脳室脈絡叢上皮内空胞化	3	6	5	7	6	3	5	7
	非常に軽度	(1)	(1)	(1)	(0)	(5)	(2)	(2)	(0)
	軽度	(0)	(4)	(4)	(0)	(0)	(1)	(3)	(0)
	中等度	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)
	重度	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
	非常に重度	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(3)
	第4側脳室脈絡叢欠損	0	0	1	0	0	0	0	0
背根	軸索変性	1/5			1/5	1/5			1/5
腹根	軸索変性	1/5			1/5	3/5			3/5
脊髄 神経節	ニューロン(微小)空胞化	1/5			0/5	1/5			0/5
	末梢神経細胞質(微小)空胞化	2/5			5/5	5/5			4/5
三叉 神経	ニューロン(微小)空胞化	0/7			0/5	2/7			1/7
	軸索変性	1/7			0/5	0/7			0/7
	末梢神経細胞質(微小)空胞化	1/7			0/5	1/7			2/7
	神経節神経細胞欠損	2/7			0/5	4/7			1/7
坐骨 神経	軸索変性	4/5			3/5	0/5			2/5
脛骨 神経	軸索変性	1/5			4/5	2/3			0/4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

腓腹神経	軸索変性	1/5			3/5	1/5			1/5
足底神経	軸索変性	0/5			0/5	1/3			0/4
眼球	片側/両側網膜変性	1/70/			0/7	1/70/			1/7
	片側水晶体変性	7			1/7	7			0/7

Fisher の直接法 : \*\* =  $P < 0.01$

脳では、6000ppm 群のすべての雌雄に側脳室、第 3 脳室及び第 4 脳室の脈絡叢の上皮において空胞化が認められた。しかし、1500 及び 375ppm 群の動物に認められた脈絡叢の上皮空胞化には対照群に認められた変化との差はなかった。6000ppm 群及び対照群において雌雄の一部の背根、腹根及び末梢神経（坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経及び足底神経）にみられた単発又は少数の軸索変性は、検体に関連するものではなく、この系統及び年齢期のラットにみられる自然発生的な変化と考えられた。脊髄及び三叉神経では末梢細胞質を中心に軽微なニューロンの微小空胞化が 6000ppm の一部の雌雄ラットに認められたが、対照群のラットにも認められたことから、検体との関連性はないと考えられた。対照群及び 6000ppm 群の雌又は雄の一部の眼球に認められた一側性又は両側性の網膜変性ならびに一側性の水晶体変性には検体との関連性はなかった。

以上の結果から、ラットに対する混餌投与による 13 週間神経毒性試験において、検体の特異的神経毒性作用は認められず、脳にみられた脈絡叢の空胞化が二次的な神経毒性作用を誘発することはないものと思われる。6000ppm 投与群の体重及び摂餌量への影響は、神経毒性作用ではなく検体の全身性の毒性作用に起因すると考えられた。したがって、本試験によるラットにおける 13 週間反復経口投与神経毒性に関する無毒性量は、雌雄とも 1500ppm（雄 72.6～127.5mg/kg/日、雌 86.1～121.9mg/kg/日）であると判断される。

(反復投与遅発性神経)  
(資料 No.DN-2 省略)

(8) 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験  
試験省略

省略理由

平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号『農薬の登録申請に係る試験成績について』（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用について」の 4.「試験成績の提出の除外について」(2)「毒性に関する試験成績について」⑬「28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績について」の「急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合」に該当するため。

- (9) 1年間反復投与毒性及び発がん性 (1年間反復経口)  
1) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.C-1)  
試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2002年

検体純度： %

供試動物：Wistar系 Han ラット、1群雌雄各20匹、開始時約6週齢

投与期間：12か月間(2001年4月3日～2002年4月1～4日)

投与方法：検体を0、375、1500及び6000ppmの有効成分濃度(以下同様)で飼料に混入し、12か月間にわたって随時摂食させた。動物には剖検前日まで投与した。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。飼料中の有効成分濃度は分析して確認した。

用量設定；

(申請者注)

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死は毎日2回、一般状態は少なくとも1日1回観察した。

一般状態に検体投与に関連する異常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 (ppm)		0	375	1500	6000
死亡率 (%)	雄	0	5	5	0
	雌	5	5	0	0

機能検査；試験50～51週の期間に各群雌雄10匹を対象に、聴力、瞳孔反射、静的立ち直り反射、握力ならびに自発運動量を評価した。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

体重変化；投与開始後13週までは週1回、その後は2週に1回すべての生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた平均体重及び平均体重増加量を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	375		1500		6000		375		1500		6000	
期間	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量	体重	増加量
2週 (試験 8日)						↓ 86						
11週 (試験 71日)											↓ 95	
14週 (試験 91日)											↓ 94	
21週 (試験 141日)											↓ 94	
0-52週		101		104		97		103		94		87

Dunnett 検定 : ↓ = P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

6000ppm 群の雌に低体重が試験 11、14 及び 21 週に記録された。この群の総体重増加量は対照群の雌に比して約 13%低値であった。試験 2 週における 6000ppm 群の雌の統計学的に有意な体重増加抑制は、その他の試験期間中に影響がなかったことから偶発的なものと考えられた。その他に検体投与に関する影響はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から週 1 回摂餌量を測定した。

対照群に比して有意差が認められた摂餌量及び相対摂餌量を下表に示す。

日	雄 (ppm)						雌 (ppm)					
	375		1500		6000		375		1500		6000	
	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量
1-8						↑ 112					↑ 138	↑ 138
8-15											↑ 124	↑ 124
15-22				↓ 96								
22-29				↓ 96								
106-113												↑ 107
113-120												↑ 109
120-127						↑ 110						↑ 114
141-148											↓ 94	
148-155											↓ 89	
197-204											↓ 90	
211-218											↓ 89	
344-351											↓ 86	

Dunnett 検定 ↑ ↓ = P<0.05 ; ↑ ↓ = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

ラットの摂餌量又は相対摂餌量に検体投与の影響はなかった。6000ppm 群の雌の摂餌量が試験期間中散発的に高値あるいは低い値を示したが、全体として摂餌量は雌雄総ての群でほぼ等しかった。相対摂餌量も 6000ppm 群の雌では試験 1~8 及び 120~127 日に、同雌では試験 1~15 及び 106~127 日に高値を示したが、全投与群の雌雄平均相対摂餌量の投与期間を通しての平均値は対照群と同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)	375	1500	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)			
雄	21	84	356
雌	29	114	476

飲水量；試験期間中主観的に評価したが、影響がみられなかったため、定量的には評価しなかった。

眼科検査；試験前は全動物について、試験 25 週及び投与終了時の対照群及び 6000ppm 投与群の全動物について検査した。  
検体投与に関連する異常は認められなかった。

血液学的検査；試験 13、26 週後及び 52 週に各群雌雄 10 匹ずつの同一動物を対象として、後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球数容量 (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、赤血球分布幅、総白血球数、型別白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、網状赤血球、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	375			1500			6000			375			1500			6000		
投与量 (ppm)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52
ヘモグロビン量					196									196				196
ヘマトクリット値														196				196
MCH														198				
MCHC					# 98						198			198				
血小板数																		i111
赤血球分布幅	1107		1105															
総白血球数									1137				# 63	# 70				
好酸球 (EO)					# 01													
PTT				1108									# 116					

Dunnett 検定：11 = P<0.05、# # = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

試験 52 週後の 6000ppm 群雄における白血球数の高値、試験 13 週後の 1500 及び 6000ppm 群雌におけるヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、及び試験 26 週後の 6000ppm 群雌における血小板数の高値は、その他のいずれの検査時期にも同様変化が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。また、375 又は 1500ppm 群に認められたその他の項目における低値又は高値は、6000ppm 群に同様の有意差が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査時に採った血液から得られた血漿試料を用いて、以下の項目を測定した。

GPT、GOT、ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、グルコース、尿素、総タンパク、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	375			1500			6000			375			1500			6000		
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52
GPT			↓75						↓74									
GOT			↓77			↓76			↓75									
総タンパク												↑96						
ビリルビン		↑88									↑80		↑72					
トリグリセライド										↑81		↑144						
クレアチニン	↑118	↑114		↑86							↑121							
グルコース			↑84	↑120											↑115			
ナトリウム			↑103		↑101	↑103				↑102	↑101			↑101				
カリウム						↑109												
カルシウム						↑104	↑98						↑96					
無機リン					↑88													

Dunnett 検定 : ↑↓ = P<0.05, ↑↑ = P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

試験 13 週後の 6000ppm 群雄におけるカルシウムの低値、試験 52 週後の 375、1500 又は 6000ppm 群雄における GOT ならびに 375 又は 6000ppm 群雄における GPT の低値は、その他のいずれの検査時期にも同様変化が認められないことから偶発的なものと考えられた。また、375 又は 1500ppm 群に認められたその他の項目における低値又は高値は、6000ppm 群に同様の有意差が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。従っていずれの検査項目にも検体投与に関連する影響は認められなかった。

脳コリンエステラーゼ ; 試験 52 週後の剖検時に各群雌雄 4~5 匹の動物から採取した脳組織のコリンエステラーゼ活性を測定した。

下表に示すように、いずれの投与群にも脳コリンエステラーゼ活性の顕著な阻害はなかった。

投与量 (ppm)	平均 AchE 活性 (対照群%)			
	0	375	1500	6000
雄	100	90.1 (9.9)	92.5 (7.5)	92.0 (8.0)
雌	100	88.3 (11.7)	95.9 (4.1)	102.3 (-2.3)

( ) 内数値は脳コリンエステラーゼの平均阻害を示す。

尿検査 ; 試験 13、26 週後及び 52 週に各群雌雄 10 匹ずつの同一動物を対象として、一晚 (約 16 時間) 尿試料を採集した。尿試料採集中に飼料は控えたが、飲水は与えた。尿試料について以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、比重、pH、尿タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、沈渣 (白血球、赤血球、円柱細胞、上皮細胞、硝子質、細菌、その他)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査項目	375			1500			6000		
		13	26	52	13	26	52	13	26	52
雄	カルシウム (mmol/L)									↓65
雌	ナトリウム (mmol/L)	↓52			↓60	↑135				↓60
	硝子質		2*			2**				

Dunnett 検定 : ↑↓ = P<0.05, ↑↑ = P<0.01

Steel 検定 : \* P<0.05, \*\* P<0.01 (対照群スコア 1)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す

いずれの検査項目においても検体投与に関連する影響は認められなかった。試験 52 週後の 6000ppm 群の雄におけるカルシウム濃度の低値及び雌におけるナトリウム濃度の低値は、その他のいずれの検査時期にも同様変化が認められず、偶発的なものと考えられた。また、試験 13 週後の 375 又は 1500ppm 群の雌におけるナトリウム濃度の低値及び試験 26 週後の 1500ppm 群雌における高値、ならびに試験 26 週間後の 375 又は 1500ppm 群雌における硝子質の高スコア等は、6000ppm 群に同様の有意差が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。

臓器重量；投与期間終了時の剖検時に次の臓器重量（及び最終体重）を測定し、対体重比も算出した。

脳、心、肝、胸腺、腎、副腎、脾、精巣、精巣上体、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		375	1500	6000	375	1500	6000
体重		99.6	101.9	94.81	101.1	95.4	91.2
脳	対体重比						↑ 113
肝	重量 対体重比	↓ 90			↓ 94		↓ 91
腎	対体重比			↑ 107			
副腎	重量 対体重比			↑ 112 ↑ 120			

Dunnett 検定：↑ = P<0.05, ↑↑ = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

6000ppm 群の雄において腎の相対重量の高値及び副腎の絶対重量及び相対重量の高値がみられたが、組織学的な関連性はなかった。また 6000ppm 群の雌における肝の絶対重量の低値及び脳の相対重量の高値は、最終体重の若干の低値に起因するものと考えられた。1500ppm では雌雄とも対照群と比して差はなく、375ppm 群の雌雄における肝の相対重量の低値は、これより高い用量群で同様の変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。

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

検体投与に関連する影響は認められなかった。認められた肉眼的病理所見の大半は様々な臓器に低頻度で発現し、いずれもこの系統でこの齢期のラットに記録されたもので、自然発生性の所見と考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び 6000ppm 群のラット、途中死亡又は切迫屠殺したラットから採取した下記の組織について病理標本を作製し、検鏡した。但し脳、涙腺、肝、腎及び肉眼病変部については全ての動物について検鏡した。

副腎、大動脈、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、ハーダ一腺、雌の乳腺域、大腿骨（膝関節を含む）、心、回腸、空腸、眼窩外涙腺、肺、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、食道、卵巣、脾、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、脾、胸骨及び骨髄、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮。

病理組織検査で投与に関連する非腫瘍性病変を表 1 に、また、腫瘍性病変とし



て認められた項目を表 2 に示す。

表 1 [非腫瘍性病変]

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	375	1500	6000	0	375	1500	6000
脳	脈絡叢空胞化	0/15	0/16	0/16	15/15	0/16	0/16	3/15	15/15
	(最小限)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)
	(軽 微)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
	(中等度)	(0)	(0)	(0)	(12)	(0)	(0)	(0)	(12)
	(重 度)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)
涙腺－ 眼窩外	空胞変化	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	10/20
	(最小限)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(6)
	(軽 微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)
	(中等度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)

・ 数値は検査動物数に対する匹数

表 2 [腫瘍性病変]

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	375	1500	6000	0	375	1500	6000
精巣	間細胞腺腫 (B)	0/20	1/3	0/2	0/20	—	—	—	—
卵巣	顆粒膜細胞癌 (M)	—	—	—	—	0/20	—	0/1	1/20
子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1/20	0/4	0/3	1/20
下垂体	腺下垂体腺腫 (B)	0/20	0/1	0/1	0/20	3/20	1/2	1/1	2/20
脾	悪性リンパ腫 (M)	0/20	0/1	1/1	0/20	1/20	0/1	—	0/20
腸間膜 リンパ節	血管肉腫 (M)	0/20	1/2	0/1	0/20	0/20	0/1	—	0/20

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

投与に関連する非腫瘍性の組織学的所見は脳及び涙腺にみられた。脳では、6000ppm の雌雄各 15 匹に軽微ないし重度の、また、1500ppm 群の雌 3 匹には最小限の脈絡叢の空胞化が記録された。この変化は上皮変性の証拠を伴わない脈絡叢上皮の微小空胞性小胞を特徴とした。涙腺では、主として小葉間導管上皮に発現する空胞化が 6000ppm の雄 1 匹と雌 10 匹に、最小限から中等度の程度で認められたが、この場合も小管又は腺房上皮に付随する変性性の変化の証拠は認められなかった。

精巣、卵巣、子宮、下垂体、脾及び腸間膜リンパ節等、一連の臓器に少数の腫瘍性病変が記録された。これらは投与群を通して低頻度で発現し、腫瘍の種類はこの年齢及びこの系統のラットに自然発生的に発現するものであった。

他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

以上の結果、6000ppm 群雌の体重増加抑制、6000 及び 1500ppm 群の脳及び涙腺における病理組織学的検査所見に基づき、無毒性量は雌については 375ppm (29mg/kg/日)、雄については 1500ppm (84mg/kg/日) であった。全体の無毒性量は 375ppm (雄 21mg/kg/日、雌 29mg/kg/日) と求められた。

(1年間反復経口)

2) イヌにおける1年間混餌投与毒性試験

(資料 No.C-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003年

検体純度： %、

供試動物：ビーグル犬、試験群：1群雌雄各4匹、開始時約4~6か月齢

投与期間：最低52週間（2001年3月27日~2002年3月25~28日）

投与方法：検体を0、1000、2500及び10000ppmの有効成分濃度で飼料に混入し、最低52週間にわたり1日1回、1頭当たり0.4kgを早朝に与えた。検体を混入した飼料は週1回又は2週間に1回調製した。飼料中の有効成分濃度は分析して確認した。

用量設定；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

すべての動物が投与期間終了まで生存した。10000 ppm 群の雄及び雌の各1頭が、投与22及び11週から試験終了時まで自発運動の低下を示した。この徴候はその他のいずれの試験群にも認められておらず、投与に関連すると思われた。その他に検体投与に関連する影響は認められなかった。

体重変化；試験前及び投与13週までの期間中は週1回、その後は2週に1回動物の体重を測定した。

すべての投与群の体重増加に検体投与の影響はなかった。

摂餌量及び相対摂餌量；試験開始前及び投与期間中は1日1回摂餌量を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた摂餌量及び相対摂餌量を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	1000		2500		10000		1000		2500		10000	
期間	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量
試験 4~5 週												↓87
試験 9~10 週							↓89					
試験 15~16 週											↓82	↓74
試験 19~20 週											↓79	↓72
試験 25~26 週												↓73
試験 26~27 週											⇐ 71	↓67
試験 27~28 週											↓78	↓74
平均摂餌量[g/匹/日] (対照群%)	384 (101)		387 (102)		385 (101)		346 (96)		369 (102)		324 (90)	

Dunnett 検定：↓ = P<0.05、⇐ = P<0.01、表中の数値は対照群を100とした場合の値を表す。

10000ppm 群の雌では対照群よりも若干低い摂餌量を示し、試験 15~16、19~20 及び 26~28 週には統計学的に有意であった。体重について補正した摂餌量も、10000ppm 群の雌で若干減少を示し、試験 4~5、15~16、19~20 及び 25~28 週に統計学的に有意であった。雄に影響は見られなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1000	2500	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	39	97	378
	雌	42	116	404

眼科検査；試験前及び試験 13、26 及び 39 週、さらに投与終了時に散瞳剤を点眼後、直接検眼鏡検査法により検査した。

投与に関連すると考えられる所見の頻度を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1000	2500	10000	0	1000	2500	10000
所見：	網膜の変性及び低反射力							
試験前	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
試験 13 週	0/4	0/4	0/4	4/4	0/4	0/4	0/4	4/4
試験 26 週	0/4	0/4	2/4	4/4	0/4	0/4	0/4	4/4
試験 39 週	0/4	0/4	2/4	4/4	0/4	0/4	0/4	4/4
屠殺時	0/4	0/4	2/4	4/4	0/4	0/4	0/4	4/4

2500 及び 10000 ppm 群に投与に関連する所見が認められ、網膜の変性及び低反射力が 10000 ppm 群のすべての雌雄で試験 13 週以降に、また 2500 ppm 群の 2 頭の雄では試験 26 週以降に認められた。これらの所見は検体のキレート力により生じる亜鉛欠乏に起因し得ること、また眼底の低反射力は、タペタムの変化が原因であると考えられたが、ヒトにはタペタムが存在しないことから問題とならない。その他の所見はいずれも分布に用量関連性がみられず、偶発的と考えられた。

血液学的検査；試験前、試験 13 及び 26 週、さらに投与期間終了時に全動物を対象として頸動脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均血球容積 (MCV)、平均血球血色素量 (MCH)、平均血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、赤血球分布幅、総白血球数、型別白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄								
	1000			2500			10000		
投与量 (ppm)	13 週	26 週	終了時	13 週	26 週	終了時	13 週	26 週	終了時
検査時期									
ヘモグロビン量	↑109		↑108						
ヘマトクリット値	↑109		↑108						
血小板数				↑135			↑137		
単球								↑200	

Dunnett 検定：↑↑ = P < 0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

いずれの用量群にも検体投与に関連のある変化はみられなかった。

試験 13 週の 2500 及び 10000 ppm 群の雄に血小板の高値が、また試験 26 週の

10000 ppm 群の雄に単球の高値がみられたが、その他のいずれの時期にも同様の変化がなかったことから偶発的と考えられた。試験 13 週及び屠殺時の 1000 ppm 群の雄にみられたヘモグロビン及びヘマトクリットの統計学的に有意な高値は、中用量及び高用量群に同様の変動が認められなかったことから偶発的と考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査時に採った血液から得られた血清試料を用いて、以下の項目を測定した。

GPT、GOT、ALP、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、グルコース、クレアチニン、尿素、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		1000			2500			10000		
検査時期		13 週	26 週	終了時	13 週	26 週	終了時	13 週	26 週	終了時
雄	GPT									
	グルコース									
	コレステロール							↑155		
	トリグリセリド		↑150			↑153				
	リン脂質				↑137	## 138		## 141	↑128	
	カリウム		↑111		↑110					
雌	GLDH		## 133							
	クレアチニン									
	グルコース								↑113	
	ナトリウム		↑102						↑102	
	塩素					↑103				
	総タンパク					↓96			## 96	## 93

Dunnett 検定：↑↓ = P<0.05、## = P<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

試験 13 及び 26 週の 2500 及び 10000 ppm 群の雄にリン脂質の高値が、また試験 26 週の 2500 ppm 群の雌ならびに試験 26 週及び試験終了時の 10000 ppm 群の雌に総タンパク質の低値が認められ、これらの統計学的に有意な変動はおそらく投与に関連すると考えられた。試験 13 週の 10000 ppm 群雄のコレステロールの高値、試験 26 週の 10000 ppm 群ならびに 1000 及び 10000 ppm 群の雌におけるグルコース及び/またはナトリウムの高値は、その他の時期に同様の変化が認められなかったことから偶発的と考えられた。1000 又は 2500 ppm 群に認められたその他の項目の統計学的に有意な変動は、より高い用量群に同様の変化が認められなかったことから、偶発的と考えられた。

尿検査；試験前、試験 13 及び 26 週及び試験終了時に、全動物を対象に一夜（約 16 時間）尿を採集し、以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、比重、pH、尿タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、沈渣（白血球、赤血球、円柱細胞、上皮細胞、硝子質、細菌、その他）

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表（次頁）に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

性別	雄								
	1000			2500			10000		
投与量 (ppm)	13週	26週	終了時	13週	26週	終了時	13週	26週	終了時
検査時期									
比重		↓98			↓98		↓99	↓99	
pH							↓5.8*		
カリウム					↓45				

Dunnett 検定: †↓ = P<0.05, †↓ = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。\* 対照群 (pH 6.9)

試験 13 週の 10000 ppm 群の雄、及び試験 26 週的全投与群の雄における比重の低下は尿量の増加により惹起されたと思われ、毒性学的な意義はないと考えられた。試験 13 週の 10000 ppm 群の雄に認められた pH の低値は、その他のいずれの時期にも同様の変化が認められなかったことから偶発的と考えられ、また、試験 26 週の 2500 ppm 群の雄に認められたカリウム濃度の低値は、高用量群に同様の変化が認められなかったことから、偶発的と考えられた。

臓器重量；投与期間終了時の剖検時に次の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、心、肝、甲状腺及び上皮小体、胸腺、腎、副腎、脾、精巣、前立腺、精巣上体、子宮、卵巣

10000 ppm 群雌の相対脾重量のみが統計学的に有意な高値を示したが、この逸脱に形態学的な関連性はなく、偶発的と考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物について剖検を行なった。

検体投与に関連する肉眼的所見はなかった。一連の軽微な異常が認められたが、これらはこの齢期及び系統のイヌに広くみられる所見と考えられた。

病理組織学的検査；投与期間終了剖検時にすべての動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

入れ墨部分、骨格筋、胸骨、心、大動脈、気管、肺、脾、リンパ節（下顎、腸間膜）、胸腺、舌、膵、肝、胆嚢、食道、胃、十二指腸、回腸、盲腸、空腸、結腸、直腸、腎、膀胱、尿管、前立腺、卵巣、子宮、頸部、膈、甲状腺、上皮小体、副腎、下垂体、涙腺、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、唾液腺（耳下腺、舌下腺、顎下腺）、脳：延髄、脳橋、小脳、大脳（皮質及び海馬）、皮膚及び乳腺領域、雌雄（後腹部、左右）、坐骨神経、眼球及び視神経、精巣及び精巣上体

病理組織検査で所見の認められた項目を次表に示す。

臓器	性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	1000	2500	10000	0	1000	2500	10000
		検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
気管	所見	腺空胞化	0	0	4	4	0	0	4	4
		総数	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		(最小限)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(2)	(0)
		(中等度)	(0)	(0)	(1)	(3)	(0)	(0)	(1)	(4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

性 別			雄				雌			
投与量 (ppm)			0	1000	2500	10000	0	1000	2500	10000
臓器	所見 検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
		肺	気管支腺 空胞化	総数 (最小限) (軽微) (中等度) (顕著)	0 (0) (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)	4 (0) (4) (0) (0)	4 (0) (1) (2) (1)	0 (0) (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)
食道	腺空胞化	総数 (最小限) (軽微) (中等度)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	4 (1) (2) (1)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	4 (4) (0) (0)	3 (0) (1) (2)
胃 (底部)	腺空胞化	総数 (軽微)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胃 (幽門)	幽門腺空胞化	総数 (最小限) (軽微) (中等度)	0 (0) (0) (0)	2 (2) (0) (0)	4 (2) (2) (0)	4 (0) (0) (4)	0 (0) (0) (0)	2 (1) (1) (0)	4 (4) (1) (3)	4 (0) (1) (3)
十二 指腸	腺空胞化	総数 (最小限) (軽微) (中等度)	0 (0) (0) (0)	2 (1) (1) (0)	3 (0) (3) (0)	3 (0) (1) (2)	0 (0) (0) (0)	1 (1) (0) (0)	3 (0) (2) (1)	4 (0) (0) (4)
胆管 (肝外)	上皮空胞化	総数 (軽微)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腎	尿細管空胞化	総数 (最小限) (軽微) (中等度) (顕著)	0 (0) (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)	4 (2) (2) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0) (0)	4 (2) (0) (1) (1)
精巣	精巣網空胞化	総数 (最小限)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	-	-	-	-
	血管中膜空胞化	総数 (最小限) (中等度)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	3 (2) (1)				
精巣 上体	上皮空胞化	総数 (軽微) (中等度)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	1 (1) (0)	1 (0) (1)	-	-	-	-
子宮 頸部	上皮空胞化	総数 (最小限) (軽微) (中等度)	- (0) (0) (0)	- (0) (0) (0)	- (0) (0) (0)	- (1) (0) (0)	2 (2) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	2 (1) (1) (0)	3 (0) (1) (2)
膺	上皮空胞化	総数 (最小限) (軽微)	- (0) (0)	- (0) (0)	- (0) (0)	- (1) (0)	2 (2) (0)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	4 (0) (4)
副腎	皮質空胞化 (脂肪性変化)	総数 (最小限) (軽微) (中等度)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	0 (0) (0) (0)	3 (1) (1) (1)	2 (0) (1) (1)	1 (0) (0) (1)
腸間膜 リンパ節	上皮空胞化	総数 (軽微)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下顎 リンパ節	リンパ節皮質リ ンパ球様細胞の 空胞化	総数 (最小限) (軽微)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	1 (1) (0)	3 (1) (2)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	3 (2) (1)
耳下腺	上皮空胞化	総数 (最小限) (軽微)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	2 (2) (0)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	2 (1) (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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

性別			雄				雌			
投与量 (ppm)			0	1000	2500	10000	0	1000	2500	10000
臓器	所見	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
		舌下 唾液腺	導管空胞化	総数	0	0	1	4	0	0
(最小限)	(0)			(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(2)	(1)
(軽微)	(0)			(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)
(中等度)	(0)			(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)
涙腺	腺房細胞空胞化	総数	0	0	0	4	0	0	1	4
		(最小)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		(軽微)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(中等度)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
		(顕著)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)

1000ppm では、副腎（皮質）に最小限ないし中等度の空胞化が認められたが、これらは脂肪性変化によるもので毒性学的に重要ではないと考えられた。また、十二指腸ブルナー腺の最小限ないし軽微な空胞化が、胃—幽門における幽門腺の最小限ないし軽微な空胞化が認められた。これらは粘液分泌の亢進によるもので、毒性学的意義としては重要でないと考えられた。

2500ppm では、副腎における皮質の軽微ないし中等度の空胞化（脂肪性変化）、十二指腸におけるブルナー腺（存在する場合）の軽微ないし中等度の上皮の空胞化、精巣上体における軽微な上皮の空胞化、涙腺における最小限の腺房上皮の空胞化、肺における気管支腺の最小限ないし軽微な空胞化、リンパ節（下顎リンパ節）における皮質の最小限の小胞、食道における食道腺の最小限の空胞化、唾液腺（舌下腺）における腺房上皮及び導管上皮の最小限の空胞化、胃—幽門における幽門腺上皮の最小限ないし中等度の空胞化、気管における気管腺の最小限ないし中等度の空胞化、及び子宮頸における最小限ないし軽微な上皮の空胞化。

10000ppm では、副腎皮質における中等度の空胞化（脂肪性変化）、十二指腸におけるブルナー腺（存在する場合）及び胆管膨大部（存在する場合）の軽微ないし中等度の上皮の空胞化、精巣上体における中等度の上皮の空胞化、腎における近位曲部尿細管の最小限ないし顕著な管状空胞化（風船様変性）、涙腺における軽微ないし顕著な腺房上皮の空胞化、肺における気管支腺の軽微ないし顕著な空胞化、リンパ節（下顎リンパ節）の皮質不定型細胞における最小限ないし軽微な小胞の存在、リンパ節（腸間膜リンパ節）皮質不定型細胞における軽微な小胞の存在、食道における食道腺の最小限ないし中等度の空胞化、唾液腺（耳下腺）における腺房上皮及び導管上皮の最小限ないし軽微な空胞化、唾液腺（舌下腺）における腺房上皮及び導管上皮の最小限ないし中等度の空胞化、胃—底部における軽微な腺の空胞化、胃—幽門部における幽門腺上皮の軽微ないし中等度の空胞化、精巣における精巣網上皮の最小限の空胞化ならびに同血管中膜の最小限ないし中等度の空胞化、気管における気管腺の軽微ないし中等度の空胞化、子宮頸部における軽微ないし中等度の上皮の空胞化及びすべての雌の膣における軽微な上皮の空胞化。

その他に、投与に関連する組織学的所見はなかった。特定の臓器のオイルレッド O 染色切片を用いて標的臓器空胞化の特徴を明らかにするための試みは、脂肪染色が正常な予想バックグラウンドの範囲内と考えられことから、確定的ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌに対する1年間混餌投与毒性試験による影響として、特に2500ppm以上の投与群において複数の臓器に空胞化が認められた。1000ppm群において認められた胃幽門腺及び十二指腸ブルナー腺の空胞化は、高濃度の検体投与により誘発された粘液産生の亢進により引き起こされた可能性が高く、かつ細胞の変性及び壊死の形跡がなく、空胞化の程度が最小限から軽微であることに加えこれらの動物に関連した臨床上の所見がみられなかったことから、毒性学的な関連性はないと結論された。従って無毒性量は雌雄とも1000ppm（雄 39mg/kg/日、雌 42mg/kg/日）であると判断される。



(マウス発がん性)

3) マウスを用いた飼料混入投与による 18 カ月間発がん性試験 (資料 No.C-3)

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 (ICR) BR マウス、1 群雌雄各 50 匹、開始時約 6 週齢

投与期間：最低 18 か月間 (2000 年 12 月 21 日～2002 年 6 月 19 日～7 月 4 日)

投与方法：検体を 0、120、840 及び 6000ppm の有効成分濃度 (以下同様) で飼料に混入し、18 カ月間にわたって随時摂食させた。動物には剖検前日まで投与した。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。飼料中の有効成分濃度は分析して確認した。

用量設定；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死は毎日 2 回、一般状態は少なくとも 1 日 1 回観察した。さらに週に 1 回触診により腫瘤について検査した。

臨床徴候では 6000ppm 群の雌に消瘦が対照群に比して高頻度に認められ、低体重との関連性がみられた。その他の臨床徴候に検体投与に関連する変化はなかった。触知可能な結節及び腫瘤の頻度及び部位には、投与群及び対照群の動物で差違を示さなかった。

各投与群における死亡率を下表に示す。

群	自然死		切迫屠殺		その他の死因		死亡率 <sup>b</sup>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0ppm	4	7	11	8	1 <sup>a</sup>	0	15/49	15/50
120ppm	3	5	7	9	0	0	10/50	14/50
840ppm	4	1	7	7	0	0	11/50	8/50
6000ppm	6	6	5	5	0	0	11/50	11/50

<sup>a</sup>：1 匹が採血後に死亡した。

<sup>b</sup>：その他の死因は除外した。

死亡率に投与に関連する影響はなかった。総死亡頻度は対照群と各投与群において同等であると考えられた。

体重変化；投与開始後 16 週までは週 1 回、その後は 2 週に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

対照群に比して有意差が認められた平均体重及び平均増加量を下表 (次頁) に示す。

週	雄 (ppm)						雌 (ppm)					
	120		840		6000		120		840		6000	
	体 重	増 加 量	体 重	増 加 量	体 重	増 加 量	体 重	増 加 量	体 重	増 加 量	体 重	増 加 量
2					↓ 97						↓ 97	↓ 67
11					≡ 95							
12					≡ 95							
14					≡ 95							
16					↓ 95						↓ 97	
18					↓ 93							
20					≡ 93							
22					↓ 96							
24					≡ 93						↓ 94	
26					↓ 96							
30					↓ 94						↓ 92	↓ 80
32					↓ 94						≡ 92	↓ 81
34								↑ 116			≡ 92	↓ 82
36					↓ 92			↑ 121			↓ 94	
38					≡ 92	↓ 86					↓ 92	
40					↓ 94							
42					↓ 94						≡ 92	↓ 80
44					↓ 94						↓ 92	↓ 82
46					↓ 94						≡ 92	↓ 82
48					≡ 92	↓ 86					↓ 92	↓ 82
50					≡ 94	↓ 84					↓ 92	
52					↓ 94						↓ 92	
54					↓ 94			↑ 118			↓ 92	
56					↓ 94						↓ 95	
58					↓ 94						↓ 95	
60					↓ 92						↓ 92	↓ 82
62					↓ 92						≡ 92	↓ 83
64					↓ 94						↓ 92	↓ 83
66					↓ 92			↑ 116			≡ 92	↓ 82
68					↓ 94						≡ 92	
70					≡ 90	↓ 83		≡ 121			↓ 92	
72					≡ 92	↓ 81		↑ 120			≡ 92	↓ 82
74					↓ 92			↑ 121			≡ 92	↓ 80
76					≡ 92	↓ 81		≡ 124			≡ 90	↓ 78
78					≡ 92	↓ 82		↑ 122			↓ 92	
79	98		96		↓ 92		105	↑ 124	103		↓ 92	

Dunnet 検定 ↓ = P<0.05 ; ≡ = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

6000ppm 群の雌雄に体重低下及び体重増加抑制が認められた。

体重差は試験 2 週の 6000ppm 群の雌雄に統計学的に有意な低体重が記録された。その後雄では試験 11 週以降、雌では試験 16 週以降定期的に統計学的に有意な低値を示した。最終体重は、120、840 及び 6000ppm 群で対照群に対し、雄では 98、96 及び 92%、雌では 105、103 及び 92%であった。体重増加抑制は 6000ppm 群の雄では試験 38 週以降において、雌では試験 2 週及び試験 30 週以降において頻繁に統計学的有意に達した。120ppm 群の雌における体重増加量の増加は偶発的なもので毒性学的な関連性はないと考えられた。

摂餌量及び相対摂餌量；試験 16 週までは週 1 回、その後は 2 週に 1 回摂餌量を測定した。

対照群に比して有意差が認められた摂餌量及び相対摂餌量を下表（次頁）に示す。

週	雄 (ppm)						雌 (ppm)					
	120		840		6000		120		840		6000	
	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量	摂餌量	相対摂餌量
7-8	↓86	↓92		↓93			↓86	≡ 89				
8-9								↓91	↓100	↓91		
10-11				↑107		↑106						
11-12						↑108						
13-14							↓100	↓90				
15-16									↓100			
16-17					↓100		↓100	↓90	↓100		□83	
18-20							↓83					
20-22						↑109						
22-24						↑108						↑109
32-34												↑119
34-36								↓86				
38-40	↓83	↓92			↓100			↓89				
40-42	↓83	↓91			↓83							
44-46												≡ 112
50-52												↑111
78-79						≡ 114						

Dunnet 検定 ↑↓ = P<0.05 ; ≡ ≡ = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

摂餌量の減少が 120 及び 6000ppm の雄、ならびにすべての投与群の雌で散見されたが、摂餌量の値に検体投与の影響はないと考えられた。相対摂餌量は 6000ppm 群の雌雄で数回にわたって若干の増加を示したが、この影響は軽微な低体重に起因するもので、間接的な影響と結論付けられた。また 120 及び 840ppm 群の雌雄で 2~3 回にわたって対照群に比し変動を示した。投与量との関連性がなく、影響の発現も最小限であったことから、これらの変動は明らかな毒性学的影響ではないと考えられた。

検体摂取量；試験開始後 52 週及び 79 週までの投与期間中における平均検体摂取量は以下のとおりであった。

期間 (週)		平均検体摂取量 (mg/kg/日)		
		120ppm	840ppm	6000ppm
雄	1~52	16	113	842
	1~79	15	106	790
雌	1~52	20	147	1085
	1~79	19	136	1014

飲水量；試験期間中主観的に評価したが、影響がみられなかったため、定量的には評価しなかった。

血液学的検査；切迫屠殺動物、試験 52 週及び試験終了時 (剖検時) のすべての動物を対象として、後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球数容量 (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、赤血球分布幅、総白血球数、型別白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球 - 120 及び 840ppm 群の動物は除く)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表 (次頁) に示す。

性別	雄						雌					
	120		840		6000		120		840		6000	
投与量 (ppm)	120		840		6000		120		840		6000	
検査時期 (週)	52	79	52	79	52	79	52	79	52	79	52	79
MCV				↓ 96								
MCHC	↓ 99		↓ 98									

Dunnett 検定 : †† = P<0.05, ††† = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

いずれの項目においても検体投与に関する変化は認められなかった。

試験 52 週後の 120 及び 840ppm 群の雄における MCHC 及び試験終了時の 840ppm 群の雄における MCV の統計学的に有意な低値は、6000ppm 群に同様な変化が認められないことから、偶発的と考えられた。

臓器重量；投与期間終了時の剖検時に次の臓器重量（及び最終体重）を測定し、対体重比も算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、脾、精巣、精巣上体、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	120	840	6000	0	120	840	6000
投与量 (ppm)	0	120	840	6000	0	120	840	6000
体重 (g) (対照群%)	49.4 (100)	48.4 (98.0)	47.4 (96.0)	46.1 (93.3)	38.3 (100)	40.7 (106.2)	39.7 (103.7)	35.3 (92.1)
脳								
重量 対体重比								↑ 109
心				↓ 90				↓ 90
重量 対体重比								
腎		↓ 91	↓ 89	↓ 88				↓ 86
重量 対体重比								

Dunnett 検定 : †† = P<0.05, ††† = P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表す。

投与終了時の臓器重量又は臓器重量/体重比に、毒性学的に意味のある変動は認められなかった。

最終体重 6000ppm 群の雌雄における心重量の低下及び雌における相対脳重量の増加は、体重の変動に起因する間接的影響と考えられ、これらの所見に毒性学的な関連性はなかった。全投与群の雄ならびに 6000ppm 群の雌に腎重量の有意な減少がみられたが、対照群の雌雄の値は、当該臓器の肉眼的変化に起因する偶発的な高値を示したと考えられたことから、投与群にみられた変化は毒性学的に重要ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全動物について肉眼的剖検に供した。

認められた主要な肉眼的所見を下表に示す。

性別	雄				
	0	120	840	6000	
投与量 (ppm)	0	120	840	6000	
臓器	検査動物数				
所見	50	50	50	50	
精囊	肥大	20	30	35 <sup>#</sup>	26

Fisher の直接法 : # = P<0.05, ## = P<0.01

6000ppm 群を含む投与群の雌雄に投与に関連する変化は認められなかった。840ppm 群の雄において精囊の肥大が統計学的有意に認められたが、用量反応性が認められなかったことから、投与には関連しないと考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び 6000ppm 群並びに途中死亡又は切迫屠殺した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。但し、脳、涙腺、肉眼的病変部、腫瘍、結節については全ての動物を対象として、肺については 120 及び 840ppm 群の雄動物を対象として検鏡した。

副腎、大動脈、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、ハーダー腺、雌の乳腺域、大腿骨（膝関節を含む）、心、回腸、空腸、腎、眼窩外涙腺、肝及び胆嚢、肺、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、食道、卵巣、睪、パイエル板、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、脾、胸骨及び骨髄、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮、膣

検体投与に関連する非腫瘍性の所見はなかった。

認められた全ての腫瘍性病変を表 1 に示す。

投与に関連する腫瘍性の所見はなかった。腫瘍の統計学的解析による、投与に関連する影響の証拠はなかった。

以上の結果、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験において、6000ppm（雄 790mg/kg/日、雌 1014mg/kg/日）以下で腫瘍性または発がん性を示さなかった。6000ppm 群の雌雄で体重低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 840ppm（雄 106mg/kg/日、雌 136mg/kg/日）であると判断される。

表1 [腫瘍性病変]

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	120	840	6000	0	120	840	6000
動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	5/50	5/50	5/50	8/50	3/50	3/19	2/12	3/50
	細気管支・肺胞癌 (M)	2/50	3/50	7/50	6/50	3/50	1/19	1/12	4/50
肝	肝細胞腺癌 (M)	4/50	4/18	1/19	3/50	0/50	0/18	0/11	0/50
	肝細胞腺腫 (B)	2/50	5/18	5/19	5/50	0/50	0/18	0/11	0/50
	血管腫 (B)	5/50	2/18	3/19	2/50	3/50	3/18	1/11	0/50
	血管肉腫 (M)	0/50	2/18	0/19	0/50	0/50	0/18	0/11	0/50
精巣	血管腫 (B)	0/50	0/12	0/13	1/50	—	—	—	—
	良性ライディヒ細胞腫 (B)	1/50	0/12	1/13	1/50	—	—	—	—
精巣上体	良性ライディヒ細胞腫 (B)	0/50	0/10	0/13	2/50	—	—	—	—
卵巣	嚢胞腺腫 (B)					0/50	0/35	1/37	0/49
	血管腫 (B)					1/50	0/35	0/37	1/49
	良性黄体腫 (B)	—	—	—	—	1/50	0/35	0/37	0/49
	良性顆粒膜細胞腫 (B)					1/50	0/35	0/37	0/49
	良性セルトリ細胞腫 (B)					0/50	0/35	1/37	1/49
子宮	腺癌 (M)					0/50	0/37	1/34	0/50
	腺腫 (B)					0/50	0/37	1/34	0/50
	血管腫 (B)	—	—	—	—	1/50	0/37	1/34	1/50
	平滑筋腫 (B)					0/50	2/37	4/34	0/50
	間質肉腫 (M)					1/50	3/37	3/34	0/50
子宮頸	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0/0	0/1	1/1	1/1
膈	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1/50	0/30	0/31	0/49
陰核腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	1/2	0/0	0/1	0/3
下垂体	前葉腺腫 (B)	0/50	0/50	0/10	0/14	0/11	1/8	0/49	0/49
甲状腺	濾胞細胞腺癌 (M)	0/50	0/9	0/11	0/50	1/50	0/14	0/8	0/50
	濾胞細胞腺腫 (B)	1/50	0/9	0/11	0/50	0/50	0/14	0/8	0/50
副腎	皮質腺腫 (B)	2/48	0/10	1/12	2/48	0/50	0/14	0/8	0/49
副腎髄質	悪性髄質腫瘍 (M)	0/48	0/10	1/10	0/47	1/50	0/14	0/8	0/49
	悪性リンパ腫 (M)	3/50	1/18	4/21	1/50	9/50	7/35	5/28	6/50
血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	3/50	1/18	4/21	1/50	9/50	7/35	5/28	6/50
	組織球性肉腫 (M)	0/50	0/18	0/21	0/50	2/50	1/35	2/28	2/50
脾	血管腫 (B)	1/50	0/13	0/14	1/50	0/50	0/23	0/18	0/49
	血管肉腫 (M)	0/50	1/13	0/14	0/50	0/50	1/23	0/18	0/49
膵臓	血管腫 (B)	0/48	1/8	0/10	0/46	1/49	0/12	0/11	0/42
ハーダー腺	腺腫 (B)	4/49	0/10	2/11	7/50	4/50	0/14	1/9	6/50
涙腺	腺腫 (B)	0/50	0/49	1/50	0/50	0/48	0/50	0/50	0/48
乳腺	腺癌 (M)				0/1	0/46	1/13	1/8	0/49
皮膚 / 皮下組織	基底細胞癌 (M)	0/50	0/15	0/12	0/50	1/49	0/15	0/9	0/50
	線維肉腫 (M)	0/50	0/15	0/12	0/50	0/49	1/15	0/9	0/50
	血管腫 (B)	0/50	0/15	0/12	1/50	0/49	0/15	0/9	0/50
耳	線維肉腫 (M)	0/1		1/3	0/1	0/1			0/1
尾	骨肉腫 (M)		1/1			0/1			

トレンド検定

\* 数値は検査動物数に対する匹数  
(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍