

(3) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 T-11-2)

検体の純度：

供試動物：FDRL(Wistar)系ラット、4週齢、体重：雄 71～80g、雌 71～76g

検体群：1群雌雄各 25 匹、対照群：雌雄各 15 匹及び 37 匹

投与期間：1.5 年及び 2 年（78 週間及び 104 週間）

投与方法：検体を 100、300、900 及び 2000ppm の濃度（投与期間中検体摂取量が、それぞれ 5、15、45 及び 100mg/kg/日になるように投与開始後約 10 週間は 2 週間毎に飼料中濃度を調整した）で飼料中に混入し、900ppm 以下の群は 2 年間、2000ppm 群は対照群とともに 1.5 年間自由に摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び生存率；投与期間中毎日一般状態及び生死を観察した。

投与期間中一般状態には特記すべき変化は認められなかった。

投与期間における生存率は以下の通りであった。

投与期間		104 週				78 週	
投与量(ppm)		0	100	300	900	0	2000
生存率 (%)	雄						
	雌						

体重変化；体重は 12 週までは毎週、その後は 2 週毎に測定した。

900ppm 以下の群においては体重に検体投与の影響は見られなかった。2000ppm 群では雌雄とも体重増加の抑制が見られた。

摂餌量及び飼料効率；摂餌量は各群の雌雄各 10 匹について 12 週まで毎週測定し、飼料効率は 12 週間後に算出した。なお、以後については体重に対する摂餌量の割合がほぼ一定(50g/kg/日)となるので測定しなかった。

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。

摂餌量ならびに飼料効率 は 2000ppm 群で対照群と比べて有意な低値を示したが 900ppm 以下の群では対照群との間に差がなかった。

検体摂取量；最初の 12 週間の摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した検体摂取量は次の通りであり、計画とほとんど同じであった。

投与量 (ppm)		100	300	900	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.6	15.3	46.0	100
	雌	5.3	16.9	53.7	111

血液学的及び血液生化学的検査；投与開始後 12、26、52、78 及び 104 週目に群は雌雄各 5 例、対照群は雌雄各 10 例について以下の項目の検査を行なった。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、尿素窒素濃度、グルコース濃度、アルカリホスファターゼ活性

各検査時期のいずれの検査項目にも、検体投与に関連のある変化は観察されなかった。

尿検査；投与開始後 12、26、52、78 及び 104 週目に群は雌雄各 5 例、対照群は雌雄各 10 例について以下の項目の検査を行なった。

比重、pH、アルブミン、グルコース、潜血、沈渣

各検査時期とも、検体投与に関連のある変化は観察されなかった。

剖 検；投与期間終了時に全生存動物をネブタール麻酔により致死させ、剖検した。また、途中死亡例についても剖検を行なった。

加齢性と考えられる変化が認められた。即ち、肝では暗赤色化または暗赤色域、表面の顆粒化、組織塊、脾では肥大、腎では褐色または暗色化、陥没部分、水腎症、または褪色域、組織塊、副腎では暗赤色化または肥大、下垂体では暗赤色化または肥大、組織塊、リンパ節では肥大または暗赤色化、組織塊、肺では慢性肺炎等の所見が散在して認められた。しかし、投与用量に相関した変化は認められなかった。

臓器重量；剖検後、肝及び腎の重量（絶対）を測定し、対体重比（相対）を算出した。対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		100	300	900	2000	100	300	900	2000
78	検査数 (匹)									
	体重									
	肝	重量 対体重比								
	腎	重量 対体重比								
104	検査数 (匹)									
	体重									
	肝	重量 対体重比								
	腎	重量 対体重比								
切迫 屠殺・ 死亡	検査数 (匹)									
	体重									
	肝	重量 対体重比								
	腎	重量 対体重比								

- : 設定なし

表中の数字は対照群に対する比率%を示す。

(↑、↓ : $p < 0.05$, Δ : $p < 0.001$)

肝における変化は、その相対重量に相関性のある変化が認められ、2000ppm 群で顕著であった。腎における変化は、900ppm 群までは影響はみられなかったが、2000ppm 群では絶対重量は低く、相対重量が高値を示した。肝及び腎ではいずれも組織学的に明らかな異常が認められないので、これらの変化は偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査 ; 剖検時に全ての動物の全臓器・組織を摘出し、その代表的な切片をホルマリン中に保存した。対照群、900 及び 2000ppm 群についてはその半数の動物について肝、脾、胃、小腸、大腸、膵、腎、膀胱、副腎、生殖腺、甲状腺、下垂体、胸腺、唾液腺、リンパ節、心と大動脈、肺、骨髄、脊髄、脳へのマトキシリン・エオジン染色標本作製し、検鏡した。また、対照群と 900ppm 群の残りの動物及び 100 及び 300ppm 群の全ての動物については、肝、腎、骨髄及び胸腺を同様に検鏡した。

非腫瘍病変について主要臓器・組織に観察された主要な所見を表 1 (次頁以降) に示す。

これらの所見には検体投与の影響は認められなかった。

表 2. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄		雌	
	群 (ppm)		0	2000	0	2000
78 週	臓器：所見 \ 検査動物数					
	肺： 細網細胞肉腫* 脾： 細網細胞肉腫* 紡錘細胞肉腫* 卵巣： 腺腫 子宮： 子宮内膜ポリープ 乳腺： 線維腺腫 小腸： 紡錘細胞肉腫* 大腸： 細網細胞肉腫* 筋肉腫* 皮下： 線維腺腫 胸腔・腹腔内その他 細網細胞肉腫* 骨肉腫*					
合計	検査動物数					
	腫瘍数	良性				
		悪性				
	腫瘍総数					
腫瘍担動物数						

—: 対象なし *: 悪性腫瘍

表2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別 群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	300	900	0	100	300	900
104 週	臓器：所見 \ 検査動物数								
	脳： 星細胞腫* 扁平上皮癌* 下垂体： 腺腫 甲状腺： 固形癌* 肺： 細網細胞肉腫* 腺腫 リンパ 肉腫* リンパ 様ホ リーブ 扁平上皮癌* 心： 粘液腫 肝： 肝細胞癌* 過形成結節 紡錘細胞肉腫* 脾： 島細胞腺腫 副腎： 腺腫 (髄質) 癌 (皮質)* 腺腫 (皮質) 細網細胞肉腫* リンパ節： 細網細胞肉腫* 血管腫 紡錘細胞肉腫* 腫瘍								

—: 対象なし *: 悪性腫瘍

表2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性 別 群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	300	900	0	100	300	900
104 週	臓器：所見 \ 検査動物数								
	精巣： 間細胞腫 前立腺： 腺癌* 卵巢： 腺腫 平滑筋腫 顆粒膜細胞腫 子宮： 扁平上皮癌* 子宮癌* 子宮内膜 ポリープ 子宮頸管 ポリープ 炎症性 ポリープ 膣： 平滑筋腫 紡錘細胞肉腫* 乳腺： 線維腺腫 腺腫 腺線維腫 紡錘細胞肉腫* 腺癌* 筋肉腫* 線維腫 脂肪腫 小腸： 筋肉腫* 大腸： 細網細胞肉腫* 筋肉腫*								

—: 対象なし *: 悪性腫瘍

表2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	群 (ppm)		0	100	300	900	0	100	300	900
104 週	臓器：所見 \ 検査動物数									
	皮膚：									
	線維腺腫									
	皮下：									
	線維腺腫									
	粘液肉腫*									
	線維腫									
	腺線維腫									
	紡錘細胞肉腫*									
	腺癌*									
	胸腔・腹腔内その他：									
	肉腫*									
	線維腫									
	腫瘍									
紡錘細胞肉腫*										
リンパ 肉腫*										
扁平上皮癌*										
悪性腫瘍*										
合計	検査動物数									
	腫瘍数	良性								
		悪性								
	腫瘍総数									
腫瘍担動物数										

—：対象なし *：悪性腫瘍

以上の如く、BPPS 原体のラットにおける 2 年間反復経口投与毒性試験における影響としては、2000ppm 群において体重増加及び摂餌量の低下を認めたのみで、発癌性を示唆する所見は認められなかった。最大無作用量は 900ppm (雄 46.0mg/kg/日、雌 53.7mg/kg/日) 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〕

昭和 48 年 5 月 11 日の残留農薬安全性評価委員会作業部会において、本試験の最大無作用量は 300ppm (15.3 mg/kg/day) と評価されている。

なお、JMPR (1982 年) では無影響濃度 300ppm (15mg/kg/day) と評価されている。

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。

(4-1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 T-13)

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、6 週齢、平均体重：雄 200.4g, 雌 149.9g

1 群雌雄各 60 匹

投与後 53 週時に、各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。投与 2 週時に、先天性腎異常による死亡個体、腹部異常個体及び眼病変による死亡個体の 3 個体を、予備動物と交換した。これらの異常は検体投与とは関係ないと考えられた。

投与期間：104 週間

但し、800ppm 群雄は生存率が 30%になっ

たので 103 週時に屠殺した。

投与方法：検体をコーン油に懸濁させ、0、50、80、400 及び 800ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は、毎週 1 回調製した。

<投与量設定根拠>

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。

認められた一般状態の変化は当研究所で同系統の同齢のラットで一般的に認められる変化であり、検体投与に関連した変化は認められなかった。

試験終了時の生存率を下表に示す。

投与量(ppm)	0	50	80	400	800
生存率 (%)	雄				
	雌				

400 及び 800ppm 群の雄では試験最終週に死亡率が増加した。しかし、対照群と比較した場合、50ppm 群雄の生存率に有意な高値が認められた以外、いずれの群の雌雄とも有意な変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

は認められなかった。

体重変化；最初の 16 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 回、全ての動物の体重を測定した。なお、最終体重は、雄では 103 週、雌では 104 週に測定した。

対照群に対する投与群の平均体重の差の割合を下表に示す。

投与量(ppm)		50	80	400	800	傾向検定
体重 変化 (%)	雄	24 週				
		52 週				
		76 週				
		103 週 ^a				
	雌	24 週				
		52 週				
		76 週				
		104 週				

体重変化(%) = [(群の平均体重 - 対照群の平均体重) / 対照群の平均体重] x 100

統計学的方法：ANOVA 及び Dunnett の検定、↓：p ≤ 0.05

a：プログラムの都合上、雄に関しては 100 週までの値で計算した。尚、100 週時と 103 週時の間の実際の測定値には差はみられていない。

400ppm 群の雄では試験期間を通じて、雌では試験前半で体重増加の軽度な抑制が認められた。800ppm 群の雌雄では、試験期間を通じて体重増加の抑制が認められた。

摂餌量及び飼料効率；最初の 16 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 回、全ての動物の摂餌量を測定した。また、飼料効率を算出した。

対照群に対する投与群の摂餌量の差の割合を次表に示す。

投与量(ppm)		50	80	400	800	傾向検定
摂餌量 の変化 (%)	雄	24 週				
		52 週				
		76 週				
		103/104 週				
	雌	24 週				
		52 週				
		76 週				
		103/104 週				

摂餌量の変化(%) = [(群の平均摂餌量 - 対照群の平均摂餌量) / 対照群の平均摂餌量] x 100

統計学的方法：ANOVA 及び Dunnett の検定、↓：p ≤ 0.05

400ppm 群では、雌雄とも試験の前半で摂餌量の減少が認められた。800ppm 群では、雌雄とも試験期間を通じて統計学的に有意な減少が認められた。飼料効率には、投与による変化が認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

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(ppm)		50	80	400	800
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.38	3.83	19.24	38.87
	雌	2.95	4.68	23.58	49.36

血液学的検査；投与開始後 26、52、78 及び 104/105 週時に各群雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。

白血球数、補正白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網赤血球数及び網赤血球比(26 週時は全群、52、78 週時及び 104/105 週時は対照群と 800ppm 群、さらに 104 週時雄は 400ppm 群)、血小板数、白血球百分比及び血球形態(26 週時は全群、その他は対照群と 800ppm 群のみ)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

検査 時期 (週)	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)	50	80	400	800	傾向 検定	50	80	400	800
26	赤血球数										
	血小板数										
52	血小板数										
	リンパ球										
104/ 105	網赤血球数										
	網赤血球比										

統計学的方法：ANOVA 及び Dunnett の検定、↑：P≤0.05

表中の数値は対照群に対する変動(%)を表したもの

-：検査せず

800ppm 群の雄では、104 週時に網赤血球数及び網赤血球比に有意な増加が認められた。統計学的有意差は認められなかったが、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少にともなう再生反応を示しているものと推察される。統計学的有意差は認められなかったが、800ppm 群の雄では同時に有核赤血球数の増加も認められたことから、低酸素症及び/または赤血球増生亢進を示唆しているものと推察される。

その他の統計学的に有意となった変化については、生物学的に意義のある変化ではないもの、あるいは毒性学的な重要性のほとんど無いものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)、クレアチンキナーゼ活性、総ビリルビン、尿素窒素濃度、グルコース濃度、アルブミン、グロブリン、A/G 比、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、血清鉄(26 週時のみ)

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査 時期 (週)	性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		50	80	400	800	傾向 検定	50	80	400	800	傾向 検定
26	総タンパク										
	グロブリン										
	A/G 比										
	カルシウム										
	AST										
	ALT										
52	AST										
	総コレステロール										
78	グルコース										

統計学的方法：ANOVA 及び Dunnett の検定、↑ ↓ : $P \leq 0.05$
 表中の数値は対照群に対する変動(%)を表したもの

400ppm 群の雄及び 800ppm 群の雌雄で、26 週時に総タンパクの有意な減少が認められた。これらの群ではカルシウムの有意な減少を伴い、800ppm 群の雄ではグロブリンの減少及び A/G 比の増加を伴っていた。800ppm 群の雄では、統計学的に有意差は認められなかったが、総タンパク及びグロブリンの減少が 104 週時まで持続した。

400 及び 800ppm 群の雌雄では、26 及び 52 週時に AST 及び ALT 活性の低下が認められ、摂餌量の減少に関連した変化であると推察される。800ppm 群雌では 78 週時にグルコース濃度の有意な減少があり、26 及び 52 週時もありではないが低値を示した。しかし、105 週時では対照群と全く差がないことからこの変化の毒性学的意義は疑問である。

その他の変化は、散発的であり、毒性学的意義はないと考えられる。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

いずれの群のいずれの検査時期にも、特記すべき変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前の全動物、中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象にして、検査した。

雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与後 53 週時の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳(脳幹を含む)、腎、肝、精巢(精巢上体を含む)

対照群と比べて統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		50	80	400	800	傾向 検定	50	80	400	800	傾向 検定
53	体重											
	脳	重量										
		対体重比										
	腎	重量										
		対体重比										
	肝	重量										
対体重比												

統計学的方法：ANOVA 及び Dunnett の検定、↑↓：P≤0.05
 表中の数値は対照群に対する変動(%)を表したもの

投与後 53 週時の中間屠殺動物で、400 及び 800ppm 群雌の肝及び 800ppm 群雌雄の腎及び脳
 の対体重比に統計学的有意な増加が認められた。これらの変化は、用量に関連した体重の
 減少を反映した変化であった。その他の変化は、偶発的な変化であり、検体投与に起因す
 る変化ではないと考えられる。

最終屠殺時には、いずれの群でも対照群と比較して統計学的に有意な変化は認められな
 かった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺及び試験終了時の全動物について、剖検を
 行った。

認められた主要な肉眼的変化を次表に示した。

800ppm 群の 65 週以降の死亡動物(主として雄)及び試験終了時の 400ppm 群雄及び 800ppm
 群雌雄で、腹部腫瘍(主として空腸に関連した)が高頻度で認められた。その他には、検体
 投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
53 週	検査動物数											
	空腸腫瘍											
途中 死亡	検査動物数											
	空腸腫瘍											
最終 屠殺	検査動物数											
	空腸腫瘍											
全動物	検査動物数											
	空腸腫瘍											

病理組織学的検査；試験終了時の対照群及び 800ppm の全生存動物、及び全群の途中死亡及び切迫屠

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。

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。

副腎、大動脈、脳(大脳皮質、小脳皮質、延髄/脳脊髄)及び脳幹、食道、眼、卵巣、子宮(膈及び頸部を含む)、乳腺(雌)、心、腎、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、肝、肺、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、精巣及び精巣上体、前立腺、精嚢、睪、坐骨神経、下垂体、唾液腺(下顎)、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、腰部、中胸部)、脾、骨髓を含む胸骨、胃、胸腺、甲状腺(上皮小体含む)、気管、膀胱、全ての肉眼的異常部位及び組織腫瘍

試験終了時の 50、80 及び 400ppm 群の生存動物及び中間屠殺動物については、肺、肝、腎、十二指腸、空腸、回腸及び肉眼的異常部位について検査した。

<非腫瘍性病変>

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

800ppm 群の雄において、肺の白血球増多症の統計学的に有意な増加が認められたが、雌では認められなかった。これ以外に、最高用量(800ppm)群で有意な増加を示す非腫瘍性病変は認められなかった。

800ppm 群あるいは 400ppm 群の雄あるいは雌において、肝の類洞細胞色素沈着、好塩基性細胞変性、明細胞変性、胆管線維症/過形成及び空胞化、ならびに腎の移行性細胞過形成は統計学的に有意に減少していたが、これらの減少の毒性学的意義は明らかでない。

中間用量群において、これら以外にも統計学的に有意な増加あるいは減少を示す偶発的な非腫瘍性病変も認められたが、毒性学的意義のある投与の影響とは考えられなかった。

<腫瘍性病変>

認められた腫瘍性病変を表 2 に示す。

53 週時の中間屠殺動物では、検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

空腸の未分化肉腫の発生状況のまとめを次表に示す。

途中死亡動物、特に投与 1 年以降に死亡した動物及び最終屠殺動物では、400ppm 群の雄及び 800ppm 群の雌雄で空腸の未分化肉腫の発生率が統計学的に有意に増加していた。この腫瘍に関連する変化として、空腸腫瘍部に潰瘍又は粘液腺拡張が雌雄の 800ppm 群にみられた(表 1、107 頁)。

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 (ppm)	0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
53 週	検査動物数										
	未分化肉腫										
途中 死亡	検査動物数										
	未分化肉腫										
最終 屠殺	検査動物数										
	未分化肉腫										
全動物	検査動物数										
	未分化肉腫										

統計学的方法：Fisher-Irwin の直接確率法、Cox-Tarone 検定、Gehan-Breslow 検定**：p≤0.01

400ppm 群の雄 2 匹及び 800ppm 群の雄 1 匹について、腹部腫瘍を電子顕微鏡下で検査したところ、400ppm 群の雄ではそれぞれシュワン鞘腫及び未分化肉腫が認められ、800ppm 群の雄では線維肉腫が認められた。

800ppm 群において、雄の下垂体腺腫及び雌の膵島細胞腺腫/腺癌ならびに乳腺腺腫/腺癌は統計学的に有意に減少した。

以上の結果から、BPPS 原体のラットに対する飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、400ppm 以上の群の雄では死亡率の増加、体重増加量の抑制、摂餌量の軽度の減少、血液生化学的変化、腹部腫瘍の発現頻度の増加、400ppm 群の雌で、肝の対体重比の増加、800ppm 群の雄では、腎及び脳の対体重比の増加、800ppm 群の雌では体重増加の抑制、摂餌量の減少、血液生化学的変化、肝、腎及び脳の対体重比の増加、腹部腫瘍の発現頻度の増加が認められた。また病理組織学的には 800ppm 群の雄で白血球増多症の増加、400ppm 群の雄及び 800ppm 群の雌雄で空腸の未分化肉腫が高頻度で認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 80ppm(雄 3.83mg/kg/day、雌 4.68mg/kg/day)であると判断される。

表1. 非腫瘍性病変の発現頻度

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
53	下垂体	所見\検査動物数										
		局所性過形成										
	副腎 皮質	所見\検査動物数										
		色素沈着										
		空胞化										
		血管拡張										
		局所性肥大										
		血栓症										
		甲状腺	所見\検査動物数									
	鰓後体嚢胞											
	濾胞拡張											
	肺	所見\検査動物数										
		鬱血										
		気管支/血管周囲 ^ハ 球浸潤										
		慢性炎症										
	心	所見\検査動物数										
		変性心筋症										
	脾	所見\検査動物数										
		色素沈着										
	肝	所見\検査動物数										
		鬱血										
		空胞化										
		洞細胞色素沈着										
		慢性炎症病巣										
		慢性活性炎症										
		単細胞壊死										
		壊死										
		胆管過形成										
		胆管線維症										
		胆管慢性炎症										
肝海綿症												
明細胞変性												
好塩基性細胞変性												
好酸性細胞変性												

統計学的方法：Fisher-Irwinの直接確率法、↓：p≤0.05

表1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
53	腎	所見\検査動物数										
		嚢胞										
		慢性進行性腎症										
		慢性活性炎症										
		尿細管色素沈着										
		腎盂拡張										
		尿細管鉍質沈着										
		腎盂結石										
	脾	所見\検査動物数										
		慢性炎症										
	精巣	所見\検査動物数										
		変性										
		鉍質沈着										
	前立腺	所見\検査動物数										
		慢性活性炎症										
	膀胱	所見\検査動物数										
		腔内蛋白様物質										
	卵巢	所見\検査動物数										
		卵巣部腫脹										
	子宮	所見\検査動物数										
		腔拡張										
	下顎 リンパ節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
		リンパ細網過形成										
	胸腺	所見\検査動物数										
		リンパ球枯渇										
		嚢胞										
	乳腺	所見\検査動物数										
		乳管拡張										
		腺房過形成										

-: 該当なしまたは検査せず

統計学的方法: Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓: p<0.05 ↑↓: P<0.01

表 1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
途中 死亡	脳	所見\検査動物数										
		前脳部圧迫										
	下垂体	所見\検査動物数										
		うっ血/血管拡張										
		局所性過形成										
		嚢胞										
	副腎 皮質	所見\検査動物数										
		色素沈着										
		空胞化										
		血管拡張										
		局所性肥大										
		血栓症										
	副腎 髄質	所見\検査動物数										
		髄質過形成										
	甲状腺	所見\検査動物数										
		鰓後部嚢胞										
		濾胞拡張										
		嚢胞										
		C細胞過形成										
	上皮 小体	所見\検査動物数										
		過形成										
	肺	所見\検査動物数										
		うっ血										
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤										
		血管鉍質沈着										
		慢性炎症										
	心	所見\検査動物数										
		変性心筋症										
		鉍質沈着										
血管鉍質沈着												

統計学的方法：Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓：p<0.05 ↕↕：P<0.01

表 1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
途中 死亡	脾	所見\検査動物数										
		色素沈着										
		髓外造血亢進										
		リンパ球枯渇										
	肝	所見\検査動物数										
		鬱血										
		髓外造血亢進										
		洞細胞色素沈着										
		慢性炎症病巣										
		慢性活性炎症										
		単細胞壊死										
		壊死										
		胆管過形成										
		胆管線維症										
		胆管慢性炎症										
		肝海綿症										
		明細胞変性										
		好塩基性細胞変性										
		好酸性細胞変性										
		腎	所見\検査動物数									
	嚢胞											
	慢性進行性腎症											
	慢性活性炎症											
	移行上皮過形成											
	尿細管色素沈着											
	腎盂拡張											
	尿細管鉍質沈着											
	腎盂結石											
	硝子滴増多											
	前胃	所見\検査動物数										
		棘細胞症										
		慢性活性炎症										
		潰瘍										
	腺胃	所見\検査動物数										
		粘液腺拡張										
		慢性活性炎症										
		潰瘍										
		鉍質沈着										

統計学的方法：Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓：p<0.05 ↑↓：P<0.01

表1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
途中 死亡	空腸	所見\検査動物数										
		腫瘍部潰瘍										
		腫瘍部粘液腺拡張										
	脾	所見\検査動物数										
		慢性炎症										
	精巣	所見\検査動物数										
		変性										
		鉍質沈着										
		動脈/動脈周囲炎										
		血管壁フィブリン様壊死										
	前立 腺	所見\検査動物数										
		慢性活性炎症										
		間質細胞過形成										
	精囊	所見\検査動物数										
		慢性活性炎症										
		分泌減少/虚脱										
	膀胱	所見\検査動物数										
		腔内蛋白様物質										
	卵巢	所見\検査動物数										
		卵巢囊腫										
		卵膀部腫脹										
	子宮	所見\検査動物数										
		内膜腺嚢胞性拡張										
	腸管 膜リン パ節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
	下顎 リンパ 節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
		リンパ 細網過形成										
	胸腺	所見\検査動物数										
		リンパ球枯渇										
	乳腺	所見\検査動物数										
		乳管拡張										
		腺房過形成										
	皮膚	所見\検査動物数										
		棘細胞症/過角化症										
		潰瘍										
	腹腔	所見\検査動物数										
		血管壁鉍質沈着										

- : 該当なし

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑ ↓ : 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1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
最終 屠殺	脳	所見\検査動物数										
		前脳部圧迫										
	下垂体	所見\検査動物数										
		うっ血/血管拡張										
		局所性肥大										
		嚢胞										
	副腎皮質	所見\検査動物数										
		色素沈着										
		空胞化										
		血管拡張										
		局所性肥大										
		血栓症										
	副腎髄質	所見\検査動物数										
		髄質過形成										
	甲状腺	所見\検査動物数										
		鰹後体嚢胞										
		濾胞拡張										
		嚢胞										
		C細胞過形成										
	上皮小体	所見\検査動物数										
		過形成										
	肺	所見\検査動物数										
		うっ血										
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤										
		血管鉍質沈着										
		慢性炎症										
	心	所見\検査動物数										
		変性心筋症										
	脾	所見\検査動物数										
		色素沈着										
		細網内皮過形成										
		髄外造血亢進										

統計学的方法：Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓：p<0.05 介↓：P<0.01

表1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
最終 屠殺	肝	所見\検査動物数										
		鬱血										
		髓外造血亢進										
		空胞化										
		洞細胞色素沈着										
		慢性炎症病巣										
		慢性活性炎症										
		単細胞壊死										
		壊死										
		胆管過形成										
		胆管線維症										
		胆管慢性炎症										
		肝海綿症										
		明細胞変性										
		好塩基性細胞変性										
	好酸性細胞変性											
	腎	所見\検査動物数										
		嚢胞										
		慢性進行性腎症										
		慢性活性炎症										
		移行上皮過形成										
		尿細管色素沈着										
		腎盂拡張										
		尿細管鉍質沈着										
		腎盂結石										
		硝子滴增多										
	前胃	所見\検査動物数										
		棘細胞症										
	腺胃	所見\検査動物数										
		粘液腺拡張										
		慢性活性炎症										
		潰瘍										
		鉍質沈着										
	空腸	所見\検査動物数										
		腫瘍部潰瘍										
		腫瘍部粘液腺拡張										
	脾	所見\検査動物数										
		慢性炎症										

統計学的方法：Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓：p<0.05 ↑↓：P<0.01

表1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
最終 屠殺	精巣	所見\検査動物数										
		変性										
		鉍質沈着										
		動脈/動脈周囲炎										
		血管壁フィブリン様壊死										
		間質細胞過形成										
	前立腺	所見\検査動物数										
		慢性活性炎症										
	精囊	所見\検査動物数										
		分泌減少/虚脱										
	膀胱	所見\検査動物数										
		腔内蛋白様物質										
	卵巢	所見\検査動物数										
		卵巢囊腫										
		卵巣部膿腫										
	子宮	所見\検査動物数										
		内膜腺嚢胞性拡張										
		腔拡張										
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
		鬱血										
	下顎リンパ 節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
		リンパ細網過形成										
	胸腺	所見\検査動物数										
		嚢胞										
	乳腺	所見\検査動物数										
		乳管拡張										
		腺房過形成										
	眼	所見\検査動物数										
		眼球瘻										
	皮膚	所見\検査動物数										
		棘細胞症/過角化症										
潰瘍												
その他 リンパ節	所見\検査動物数											
		リンパ管拡張										

-: 該当なし

統計学的方法: Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓: 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 1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	脳	所見\検査動物数										
		前脳部圧迫										
	下垂体	所見\検査動物数										
		うっ血/血管拡張										
		局所性過形成										
	副腎皮質	嚢胞										
		所見\検査動物数										
		色素沈着										
		空胞化										
		血管拡張										
		局所性肥大										
	副腎髄質	血栓症										
		所見\検査動物数										
	副腎髄質	髄質過形成										
		所見\検査動物数										
		鰓後体嚢胞										
		濾胞拡張										
	甲状腺	嚢胞										
		C細胞過形成										
		所見\検査動物数										
		過形成										
	上皮小体	所見\検査動物数										
		過形成										
	肺	所見\検査動物数										
		うっ血										
		気管支/血管周囲										
		リンパ球浸潤										
		血管鉍質沈着										
		慢性炎症										
	心	白血球増多症										
		所見\検査動物数										
		変性心筋症										
		鉍質沈着										
	脾	血管鉍質沈着										
		所見\検査動物数										
		色素沈着										
		髄外造血亢進										
	脾	リンパ球枯渇										
		リンパ球枯渇										

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑ ↓ : 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 1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	肝	所見\検査動物数										
		鬱血										
		髄外造血亢進										
		空胞化										
		洞細胞色素沈着										
		慢性炎症病巣										
		慢性活性炎症										
		単細胞壊死										
		壊死										
		胆管過形成										
		胆管線維症										
		胆管慢性炎症										
		肝海綿症										
		明細胞変性										
		好塩基性細胞変性										
		好酸性細胞変性										
		腎	所見\検査動物数									
	嚢胞											
	慢性進行性腎症											
	慢性活性炎症											
	移行上皮過形成											
	尿細管色素沈着											
	腎盂拡張											
	尿細管鉍質沈着											
	腎盂結石											
	硝子滴増加											
	前胃		所見\検査動物数									
		棘細胞症										
		慢性活性炎症										
		潰瘍										
		浮腫										
	腺胃	所見\検査動物数										
		粘液腺拡張										
		慢性活性炎症										
		潰瘍										
		鉍質沈着										
	結腸	所見\検査動物数										
		管壁鉍質沈着										

統計学的方法：Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓：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業株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	空腸	所見\検査動物数										
		腫瘍部潰瘍										
		腫瘍部粘液腺拡張										
	膵	所見\検査動物数										
		慢性炎症										
		島細胞過形成										
	精巣	所見\検査動物数										
		変性										
		鉍質沈着										
		動脈/動脈周囲炎										
		血管壁フィブリン様壊死										
	前立腺	所見\検査動物数										
		慢性活性炎症										
		間質細胞過形成										
	精囊	所見\検査動物数										
		分泌減少/虚脱										
	膀胱	所見\検査動物数										
		腔内蛋白様物質										
	卵巢	所見\検査動物数										
		卵巢囊腫										
		卵巣部膿腫										
	子宮	所見\検査動物数										
		内膜腺嚢胞性拡張										
		腔拡張										
	腸管膜 リンパ節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
		リンパ細網過形成										
	下顎 リンパ節	所見\検査動物数										
		色素沈着マクロファージ										
		リンパ細網過形成										
	その他 リンパ節	所見\検査動物数										
		リンパ細網過形成										
	胸腺	所見\検査動物数										
		リンパ球枯渇										
		嚢胞										
	乳腺	所見\検査動物数										
		乳管拡張										
		腺房過形成										

- : 該当なし 統計学的方法: Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓: 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1. 非腫瘍性病変の発現頻度(つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	眼	所見\検査動物数										
		角膜炎										
		眼球瘍										
	胸骨 骨髄	所見\検査動物数										
		骨髄増生										
	ハタゲ腺	所見\検査動物数										
		慢性活性炎症										
	皮膚	所見\検査動物数										
		棘細胞症/過角化症										
		潰瘍										

- : 該当なし 統計学的方法: Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓: p<0.05 ↑↓: P<0.01

表2. 腫瘍性病変の発現頻度

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
53	下垂体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
	腎	所見\検査動物数										
		尿細管細胞腺腫(B)										
	乳腺	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		線維腺腫(B)										
	皮膚/そ の他	所見\検査動物数										
		角化棘細胞腫(B)										
		線維腫(B)										
		扁平上皮乳頭腫(B)										
		ジンバル腺癌(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法: Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓: p<0.05 ↑↓: P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
途中 死亡	脳	所見\検査動物数										
		星状細胞腫(M)										
	下垂体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		腺癌(M)										
	副腎皮質	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		腺癌(M)										
	副腎髄質	所見\検査動物数										
		良性褐色細胞腫 (片側性) (B)										
		良性褐色細胞腫 (両側性) (B)										
		悪性褐色細胞腫(M)										
	甲状腺	所見\検査動物数										
		C細胞腺腫(B)										
		濾胞細胞腺腫(B)										
		C細胞癌(M)										
		濾胞細胞癌(M)										
	上皮小体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
	肺	所見\検査動物数										
		肺胞/気管支癌(M)										
	心	所見\検査動物数										
		悪性シュワン鞘腫(M)										
	肝	所見\検査動物数										
		肝細胞腺腫(B)										
		肝細胞癌(M)										
		胆管癌(M)										
		血管肉腫(M)										
	腎	所見\検査動物数										
		腎芽腫(M)										
	空腸	所見\検査動物数										
		未分化肉腫(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑↓ : p<0.05 ↑↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
途中 死亡	脾	所見\検査動物数										
		腺房細胞腺腫(B)										
		島細胞腺腫(B)										
		島細胞癌(M)										
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数										
		血管腫(B)										
	精巣	所見\検査動物数										
		間質細胞腫 (片側性) (B)										
		間質細胞腫 (両側性) (B)										
	卵巢	所見\検査動物数										
		悪性顆粒膜/ 莢膜細胞腫(M)										
	子宮	所見\検査動物数										
		子宮内膜間質 ポリープ(B)										
	子宮頸管	所見\検査動物数										
		平滑筋肉腫(M)										
		腺癌(M)										
		扁平上皮癌(M)										
	膣	所見\検査動物数										
		線維腫(B)										
	胸腺	所見\検査動物数										
		胸腺癌(M)										
	乳腺	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		線維腺腫(B)										
		多発性線維腺腫(B)										
		腺癌(M)										
		多発性癌(M)										
	造血系	所見\検査動物数										
		悪性リンパ球性 リンパ腫(M)										
		悪性組織球性リンパ 腫(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍 - : 該当せず

統計学的方法: Fisher-Irwin の直接確率法, ↑↓ : p<0.05 ↑↑↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
途中 死亡	皮膚/その 他	所見\検査動物数										
		角化棘細胞腫(B)										
		線維腫(B)										
		神経線維腫(B)										
		扁平上皮乳頭腫(B)										
		線維肉腫(M)										
		扁平上皮癌(M)										
	皮下組織	所見\検査動物数										
		線維腫(B)										
		骨腫(B)										
		線維肉腫(M)										
	腹腔	所見\検査動物数										
		脂肪腫(B)										
		線維肉腫(M)										
		悪性中皮腫(M)										
	その他の 骨	所見\検査動物数										
		骨腫(B)										
	ジンパル 腺	所見\検査動物数										
		扁平上皮癌(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法, $\uparrow \downarrow$: $p < 0.05$ $\uparrow \downarrow$: $P < 0.01$

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

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2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
最終 屠殺	下垂体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		腺癌(M)										
	副腎皮質	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
	副腎髄質	所見\検査動物数										
		褐色細胞腫 (片側性) (B)										
		褐色細胞腫 (両側性) (B)										
		悪性クロム親和性 細胞腫(M)										
	甲状腺	所見\検査動物数										
		C細胞腺腫(B)										
		濾胞細胞腺腫(B)										
		C細胞癌(M)										
	上皮小体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
	脾	所見\検査動物数										
		血管肉腫(M)										
	肝	所見\検査動物数										
		肝細胞腺腫(B)										
		肝細胞癌(M)										
	腎	所見\検査動物数										
		尿細管細胞腺腫(B)										
		移行上皮癌(M)										
	空腸	所見\検査動物数										
		未分化肉腫(M)										
	膵	所見\検査動物数										
		腺房細胞腺腫(B)										
		島細胞腺腫(B)										
島細胞癌(M)												

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法, $\uparrow \downarrow$: $p < 0.05$ $\uparrow \downarrow$: $P < 0.01$

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
最終 屠殺	精巣	所見\検査動物数										
		間質細胞腫 (片側性) (B)										
		間質細胞腫 (両側性) (B)										
		良性中皮腫(B)										
	卵巢	所見\検査動物数										
		悪性顆粒膜/卵胞膜細胞腫(M)										
	子宮	所見\検査動物数										
		子宮内膜間質ポリープ(B)										
		子宮内膜間質肉腫(M)										
	下顎 唾液腺	所見\検査動物数										
		腺癌(M)										
	眼	所見\検査動物数										
		神経線維肉腫(M)										
	乳腺	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		線維腫(B)										
		線維腺腫(B)										
		多発性線維腺腫(B)										
		腺癌(M)										
		多発性癌(M)										
	胸骨	所見\検査動物数										
		骨肉腫(M)										
	造血系	所見\検査動物数										
		悪性組織球性リンパ腫(M)										
	皮膚/ その他	所見\検査動物数										
		角化アkantoma(B)										
		扁平上皮乳頭腫(B)										
		基底細胞腺腫(B)										
		皮脂腺腫(B)										
		神経線維肉腫(M)										
		扁平上皮癌(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍 - : 該当せず

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑↓ : p<0.05 ↑↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
最終 屠殺	皮下組織	所見\検査動物数										
		線維腫(B)										
		扁平上皮乳頭腫(B)										
		線維肉腫(M)										
		脂肪肉腫(M)										
	腹腔	所見\検査動物数										
		脂肪腫(B)										
	その他の骨	所見\検査動物数										
		骨肉腫(M)										
	ジンバル腺	所見\検査動物数										
		扁平上皮癌(M)										
	頭冠	所見\検査動物数										
		粘液肉腫(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwinの直接確率法、↑↓ : p<0.05 ↑↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	脳	所見\検査動物数										
		星状細胞腫(M)										
	下垂体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		腺癌(M)										
	副腎皮質	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		腺癌(M)										
	副腎髄質	所見\検査動物数										
		良性褐色細胞腫 (片側性) (B)										
		良性褐色細胞腫 (両側性) (B)										
		悪性褐色細胞腫(M)										
	甲状腺	所見\検査動物数										
		C細胞腺腫(B)										
		濾胞細胞腺腫(B)										
		C細胞癌(M)										
		濾胞細胞癌(M)										
	上皮小体	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
	肺	所見\検査動物数										
		肺胞/気管支癌(M)										
	心	所見\検査動物数										
		悪性シュワン鞘腫(M)										
	脾	所見\検査動物数										
		血管肉腫(M)										
	肝	所見\検査動物数										
		肝細胞腺腫(B)										
		肝細胞癌(M)										
		胆管癌(M)										
		血管肉腫(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑↓ : p<0.05 ↑↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	腎	所見\検査動物数										
		尿細管腺腫(B)										
		腎芽腫(M)										
		移行上皮癌(M)										
	空腸	所見\検査動物数										
		未分化肉腫(M)										
	膵	所見\検査動物数										
		腺房細胞腺腫(B)										
		島細胞腺腫(B) 島細胞癌(M)										
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数										
		血管腫(B)										
	精巣	所見\検査動物数										
		間質細胞腫 (片側性) (B)										
		間質細胞腫 (両側性) (B) 中皮腫(B)										
	卵巣	所見\検査動物数										
		悪性顆粒膜/莖膜細胞腫(M)										
	子宮	所見\検査動物数										
		子宮内膜間質 ポリープ(B)										
		子宮内膜間質 肉腫(M)										
	子宮頸管	所見\検査動物数										
		平滑筋肉腫(M)										
		腺癌(M) 扁平上皮癌(M)										
	膣	所見\検査動物数										
		線維腫(B)										
	下顎唾液腺	所見\検査動物数										
		腺癌(M)										
	胸腺	所見\検査動物数										
		胸腺癌(M)										

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑↓ : p<0.05 ↑↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

表 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査 時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	眼	所見\検査動物数										
		神経線維肉腫(M)										
	乳腺	所見\検査動物数										
		腺腫(B)										
		線維腫(B)										
		線維腺腫(B)										
		多発性線維腺腫(B)										
		腺癌(M)										
		多発性癌(M)										
		線維肉腫(M)										
		胸骨	所見\検査動物数									
	骨肉腫(M)											
	造血系	所見\検査動物数										
		悪性リンパ球性リンパ腫(M)										
		悪性組織球性リンパ腫(M)										
	皮膚/ その他	所見\検査動物数										
		角化棘細胞腫(B)										
		線維腫(B)										
		神経線維腫(B)										
		扁平上皮乳頭腫(B)										
		基底細胞腺腫(B)										
		皮脂腺腫(B)										
		神経線維肉腫(M)										
		線維肉腫(M)										
		扁平上皮癌(M)										
		ジンバル腺癌(M)										
		皮下組織	所見\検査動物数									
	線維腫(B)											
	扁平上皮乳頭腫(B)											
	骨腫(B)											
	線維肉腫(M)											
	脂肪肉腫(M)											

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

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 2. 腫瘍性病変の発現頻度 (つづき)

検査時期 (週)	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
全動物	腹腔	所見\検査動物数										
		脂肪腫(B)										
		線維肉腫(M)										
		悪性中皮腫(M)										
	その他の骨	所見\検査動物数										
		骨腫(B)										
		骨肉腫(M)										
	ジンパル腺	所見\検査動物数										
		扁平上皮癌(M)										
	頭冠	所見\検査動物数										
		粘液肉腫(M)										
	合計	検査動物数										
腫瘍数		良性										
		悪性										
腫瘍総数												
担腫瘍動物数		良性										
		悪性										
担腫瘍動物総数												

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

統計学的方法 : Fisher-Irwin の直接確率法、 $\uparrow \downarrow : p < 0.05$ $\uparrow \downarrow \downarrow : P < 0.01$

同一臓器に悪性と良性の両方の腫瘍が認められた場合は、悪性腫瘍のみを表示した。

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。

(4-2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験：空腸の追加病理検査

(資料 T-13-1①)

試験目的：ラットを用いた慢性毒性/発癌性併合試験（資料 T-13）において認められた空腸腫瘍の起源を検索するとともに、空腸組織について再検査を行う。

検査対象：対照群および検体投与群（800ppm）の2年間の試験終了時に計画屠殺した動物、および2年の期間中に死亡または切迫屠殺した雄動物の空腸組織標本。

試験結果：①空腸腫瘍の起源の検索

腫瘍は悪性で、卵形ないし紡錘形細胞腫瘍であり低分化肉腫が混合したものであった。本腫瘍は全て平滑筋の結合組織を起源とする間葉腫瘍であり、起源は確認できないが間葉系の幹細胞がその起源と考えられた。電子顕微鏡検査では異物あるいはウイルスは認められず、腫瘍の増加は二次的機序、即ち細胞増殖の結果であることが間接的に支持された。

②空腸組織について再検査

検査結果を次表に示す。検体投与群（800 ppm）において組織の上皮壊死、潰瘍、粘膜下組織の炎症等の変化がみられた。

所 見	観察された例数	
	対照群	検体投与群（800 ppm）
正常		
上皮壊死を伴う陰窩膿瘍		
粘膜組織の潰瘍		
粘膜下組織の巣状増殖		
自己融解		
上皮ポリープ		
検査総数		

*：1例は慢性炎症を伴う

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。

(4-3) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験：空腸の追加病理検査

(資料 T-13-1②)

試験目的：ラットを用いた慢性毒性/発癌性併合試験（資料 T-13）における空腸についての病理学的再検査の結果（資料 T-13-1①）をふまえ、さらに低い投与群の病理組織切片を追加作成し、未分化肉腫形成に関連する可能性のある前腫瘍性変化について精査し、無毒性量を検索する。

供試試料：資料 T-13 のラットを用いた慢性毒性/発癌性併合試験において採取された雄の 80ppm 及び 400ppm 群動物の空腸を各々用いた。

試験期間：

組織標本の作製・病理組織学的検査； 400ppm 及び 80ppm 群の最終屠殺動物及び途中死亡動物で、腫瘍を認めなかった空腸について連続薄切標本を各々 10 枚ずつ作製し、組織の上皮壊死、潰瘍、粘膜下組織の炎症等の有無を検査した。

試験結果：

軽微ないし軽度の粘膜下組織の炎症が 400ppm 群の途中死亡 2 例に認められた。同様の変化あるいは空腸上皮の壊死、潰瘍は他のいずれの動物にも認められなかった。

次表に SD 系ラットの慢性毒性/発がん性併合試験（資料 T-13）において採材された空腸の追加病理組織学的検査結果を示す。

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。

SD系ラットの慢性毒性/発がん性併合試験（資料 T-13）において採材された空腸の追加病理組織学的検査結果

検査時期	病理所見	用量(ppm)				
		雄				
		0 a	50	80 b	400 b	800a
途中死亡	検査動物数					
	所見の認められた動物数					
最終屠殺	検査動物数					
	所見の認められた動物数					
全動物	検査動物数					
	所見の認められた動物数					

a: 0ppm 及び 800ppm 群の結果は資料 T-13-1①から転記 (Robert A(1994))

b: 申請者注：80ppm 群からは、最終屠殺または途中死亡の全動物（46 例）が空腸に腫瘍を認めなかったことから 46 例（途中死亡 23 例）を選抜したが、試験 1 年未満での途中死亡 1 例が含まれていたため、これを除いた 45 例（途中死亡 22 例）とした。400ppm 群は、49 例から空腸に腫瘍を認めた 11 例を除いた 38 例（途中死亡 23 例）を選抜し、その中から試験 1 年未満の途中死亡 2 例及び紛失した途中死亡 1 例を除いた 35 例（途中死亡 20 例）とした。
- : 検査せず。

以上の通り、空腸における変化は 80ppm 群では認められなかった。本薬投与によって発症する腫瘍に関わる病変は用量に依存していると考えられ、無毒性量は 80ppm (3.83mg/kg/日) であると判断される。

(4-4) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 T-13-1③)

試験目的：空腸での腫瘍発生が認められたラットを用いた慢性毒性/発癌性併合試験（資料 T-13）においては、安定化剤としてプロピレンオキシドを添加した BPPS 原体が用いられた。本試験では空腸発生に対する安定化剤添加の影響を調べるため、安定化剤をエポキシ化大豆油に替えて、雄のみを用いて試験をおこなった。

検体の純度： 89.87%

供試動物： CD 系ラット、開始時 6 週齢、体重： 雄 139～179 g、1 群雄 60 匹
投与後 12 ヶ月時に各群 10 匹を中間屠殺した。

投与期間： 104 週

投与方法： 検体を 800 ppm の濃度で飼料中に混入し 104 週にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は、毎週 1 回新しく調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

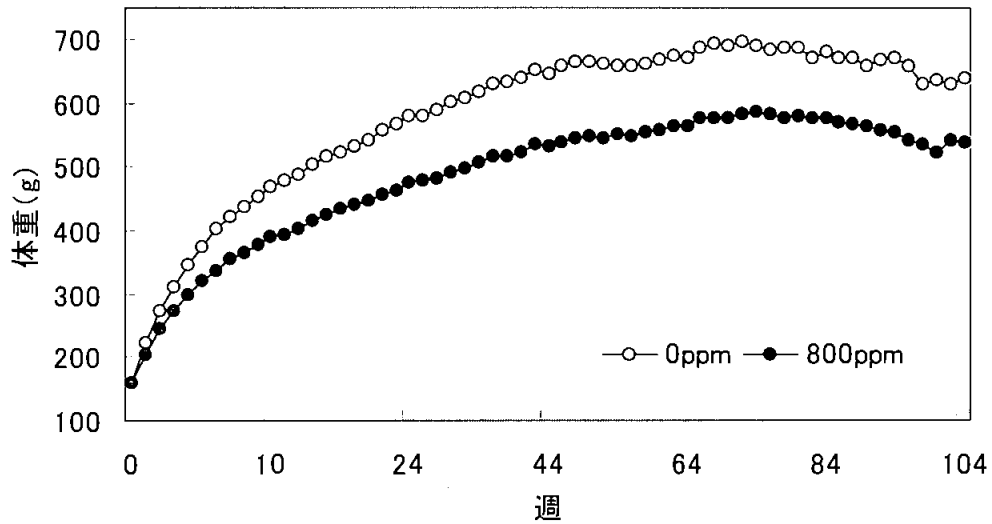
一般状態および死亡率；投与期間中毎日一般状態および生死を観察した。また、少なくとも週 1 回、外観および状態、行動および活動、排泄機能、呼吸、開口部、眼および触診腫瘍について詳細な検査を行った。

試験期間中、対照群の動物 21 匹及び検体投与群の動物 33 匹に途中死亡又は切迫屠殺があった。死亡又は切迫屠殺前の動物に認められた所見は、加齢に伴う典型的な所見であり、対照群及び検体投与群の両動物に認められた。

検体投与に伴う一般状態の変化は認められず、検体投与群の所見発生程度は対照群にほぼ等しかった。検体投与群では、対照群と比較して腹側腹部の内部触診腫瘍数が約 8 倍多かったが、皮下腫瘍および皮膚腫瘍の発生頻度は対照群と同程度であった。

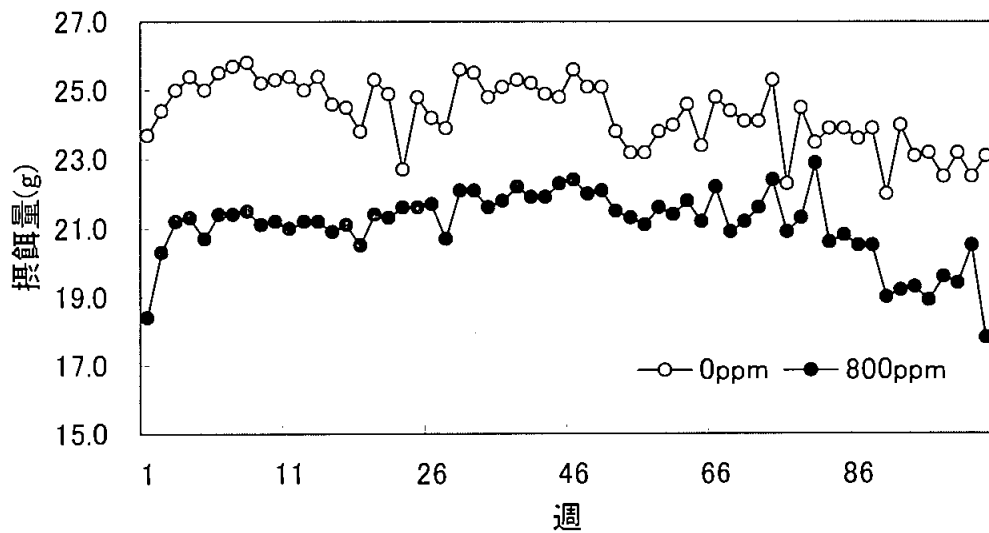
体重変化；体重は最初の 16 週間は毎週、その後は隔週に測定した。各試験群の平均体重の経時推移を下図に示す。対照群と比較して、検体投与群の平均体重は、1 週以降減少し、対照群の値より 18%低かった。

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業株式会社にある。



摂餌量；摂餌量は最初の 16 週間は毎週、その後は隔週に測定した。各試験群の平均摂餌量の経時推移を下図に示す。

対照群と比較して、検体投与群の平均摂餌量は、1 週以降低下した。最も顕著な減少は試験 1 週に認められたが、試験の進行とともに両群の摂餌量はほぼ等しくなった。



検体摂取量；週別平均摂取量、平均体重および設定濃度から投与期間中の平均値として算出した。

投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (ppm)	800
検体摂取量 (mg/kg/day)	36.277

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。認められた主要な項目を下表に示す。

検査時期	投与群 (ppm)		0	800
	臓器	所見\検査動物数		
途中死亡 (12ヶ月以降)	十二指腸	結節		
		腫瘤		
	空腸	結節		
		腫瘤		
軟組織 (腹部)	腫瘤			
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数		
		空腸	結節	
		腫瘤		
		肥厚		

試験 0~12 ヶ月に途中死亡した動物及び 12 ヶ月中間屠殺動物では、検体投与に関連があると考えられる所見は認められなかった。試験 12 ヶ月以降に途中死亡した動物及び最終屠殺時に屠殺した動物では、検体投与に関連があると考えられる肉眼的所見として、十二指腸、空腸及び腹部軟組織の肥厚、結節及び腫瘤が認められた。

臓器重量；屠殺時に、12 ヶ月時の中間屠殺群と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た。対体重比および対脳重比を算出した（申請者算出）。

脳（幹を含む）、肝臓、腎臓、精巣

対照群に比し統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査時期 (月)	投与群 (ppm)	800	
12	検査数 (匹)		
	体重		
	脳		対体重比
	腎		対体重比
	肝		対体重比
	精巣		対体重比
最終 屠殺	検査数 (匹)		
	体重		
	脳		対体重比
	腎臓		重量
			対脳重比
	精巣	重量	
対脳重比			

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す

↑ or ↓ : $p < 0.05$, ↑↑ or ↓↓ : $p < 0.01$ vs control group (t-test).

() 内は対照群の検査動物数

対照群と比較して、検体投与群では 12 ヶ月中間屠殺時の脳重量対体重比、腎重量対体重比、肝重量対体重比および精巣重量対体重比に増加がみられた。また、最終屠殺時には、脳重量対体重比、精巣重量、精巣重量対体重比および精巣重量対脳重比の増加ならびに腎重量および腎重量対脳重比の減少が認められた。これらの変化は検体投与群における体重減少に関連したものと考えられた。

病理組織学的検査；剖検時に全ての動物について、以下の臓器・組織を摘出し、リン酸緩衝中性ホルマリン中（眼はグルタルアルデヒド固定液中）に保存した。また、全動物を対象として、十二指腸、空腸および回腸の代表的試料の標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色パラフィン切片を作製した。さらに、小腸の肉眼的病変部及び全ての腫瘤についても切片を作製した。小腸腫瘍部は 5 区画を選抜し、Fontana-Masson、Grimelius 及び Sevier Munger 銀染色を実施した。

副腎、大動脈、骨（大腿骨）、骨髓（大腿骨）、骨髓塗抹、脳（前脳、中脳、後脳）、視神経を含む眼、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、生殖腺（精巣および精巣上体）、心臓、腎臓、肝臓、肺及び主気管支、リンパ節、膵臓、下垂体、前立腺及び精嚢、唾液腺、下顎および下顎リンパ節、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸腺、上皮小体を含む甲状腺

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。

腺、気管、膀胱、組織腫瘍、肉眼的病変部

非腫瘍病変について主要臓器・組織に観察された主要な所見を次頁の表1に、腫瘍性病変について観察された所見を表2に示した。

試験 0～12 ヶ月途中死亡動物および中間屠殺動物には、検体投与に関連のある所見は認められなかった。中間屠殺以降の途中死亡動物及び最終屠殺動物において、検体投与に関連のある病理組織学的所見は、十二指腸及び空腸に未分化肉腫であった。他、検体投与群では、腹部軟組織でも未分化肉腫が認められた。この腫瘍の由来は明確に識別できなかったが、剖検所見に示された部位から、十二指腸又は空腸由来であると考えられた。このことから、この腫瘍の発生も検体投与に関連するものであると考えられた。未分化肉腫の発生頻度を次表に示す。

検査時期	臓器	0ppm	800ppm
試験 12 ヶ月以降	十二指腸		
	空腸		
	軟組織 (腹部)		

未分化肉腫発生例数/検査例数

上記腫瘍について起源細胞は特定できなかったが、極めて大型で、動物の死因となったと考えられた。カルシノイド（癌様腫）ではないと考えられ、十二指腸の腫瘍1例および空腸の4例についての銀染色では陽性反応は認められなかった。

さらに、検体投与群では、空腸に粘液性腺癌が認められた。この腫瘍の起源細胞（上皮細胞）は未分化肉腫の起源細胞（間葉細胞）とは異なることから、この腫瘍の発生は検体投与に関連あるとは考えられなかった。

本試験において認められたその他の腫瘍は全て自然発生的なものであり、検体投与には関連しないと考えられた。

以上の如く、BPPS 原体は、104 週飼料混入投与によって、800ppm で CD 系ラット雄の空腸及び十二指腸に対し発癌性を有すると考えられ、本作用において安定化剤プロピレンオキシドの影響はないと考えられた。

表1. 主要臓器・組織の主な非腫瘍病変

検査 時期	性別		雄	
	投与群 (ppm)		0	800
中間屠殺	十二指腸	所見\検査動物数		
		硝子変性		
		異所性臓器		
	脾臓	所見\検査動物数		
過形成 ¹⁾				
途中死亡 (中間屠殺後)	十二指腸	所見\検査動物数		
		動脈周囲炎		
	回腸	所見\検査動物数		
		動脈周囲炎		
	空腸	所見\検査動物数		
		脂肪変性		
		腸重積		
	腎臓	所見\検査動物数		
		慢性腎症		
	肝臓	所見\検査動物数		
		嚢胞		
	リンパ節	所見\検査動物数		
		褐色色素		
		洞組織球症		
形質細胞増加				
脾臓	所見\検査動物数			
	萎縮			
	血栓症			
皮膚 (尾部)	所見\検査動物数			
	膿瘍			
軟部組織 (腹部)	所見\検査動物数			
	脾臓	所見\検査動物数		
最終屠殺	空腸	所見\検査動物数		
		腸重積		
	リンパ節	所見\検査動物数		
		褐色色素		
		洞組織球症		
	骨格筋	所見\検査動物数		
形質細胞増加症				

表 2. 主要臓器・組織の主な腫瘍病変

検査 時期	性 別		雄	
	投与群 (ppm)		0	800
途中死亡 (中間屠殺後)	副腎皮質	所見\検査動物数		
		腺癌(M)		
	十二指腸	所見\検査動物数		
		未分化肉腫(M)		
	血液・リンパ 細網系	所見\検査動物数		
		血管肉腫(M)		
		組織球肉腫(M)		
	空腸	所見\検査動物数		
		未分化肉腫(M)		
	腎臓	所見\検査動物数		
		腎細胞癌(M)		
	肝臓	所見\検査動物数		
		肝細胞腺腫(B)		
		肝細胞癌(M)		
	膵臓	所見\検査動物数		
膵島細胞腺腫(B)				
前立腺	所見\検査動物数			
	腺癌(M)			
皮膚	所見\検査動物数			
	線維腫(B)			
	脂肪腫(B)			
	皮脂腺腫(B)			
	毛包上皮腫(B)			
軟部組織 (腹部)	所見\検査動物数			
	未分化肉腫(M)			
最終屠殺	血液・リンパ 細網系	所見\検査動物数		
		組織球肉腫(M)		
	空腸	所見\検査動物数		
		粘液性腺癌(M)		
		未分化肉腫(M)		
	乳腺	所見\検査動物数		
		線維腺腫(B)		
	皮膚	所見\検査動物数		
		線維腫(B)		
		角化棘細胞腫(B)		
		脂肪腫(B)		
		乳頭腫(B)		
皮脂腺癌(M)				

(B): 良性、(M): 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(4-5) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 :

空腸の未分化肉腫の免疫病理組織化学的検査

(資料 T-44)

背景及び目的 : BPPS (プロパルギット) の SD 系ラットを用いた 2 年間経口投与試験 (資料 T-13) において、検体投与に起因する空腸の未分化肉腫が認められた。食品安全委員会からの要請に従い、免疫組織化学的手法を用いて、これらの腫瘍の細胞起源がカハール細胞か否かを検索した。本試験で用いられた CD34 及び KIT はヒトおよびげっ歯類の胃腸管におけるカハール細胞の同定に用いられている細胞表面マーカーである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、BPPS 原体の SD 系ラットを用いた2年間経口投与試験（資料 T-13）で認められた空腸の未分化肉腫について、その多くがカハール細胞起源である可能性が示された。

(5) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 T-14)

検体の純度：

供試動物：CD-1系マウス、12週齢、動物搬入時体重：18～25g、1群雌雄各60匹

なお、中間屠殺群として1群雌雄各15匹（開始時8週齢）に500及び1000ppmを投与し、52週時に全生存動物を中間屠殺した群を別途設けた。

投与期間：78週間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、50、160、500及び1000ppmの濃度で混入し、78週間にわたって随時摂食させた。対照群には、コーンオイルのみ混入した飼料を同様に摂食させた。飼料は、1週間に1回調製した。

<投与量設定根拠>

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれも投与によると思われる症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率は、次表のとおりである。

死亡率 (%)

群	性別	投与用量(ppm)				
		0	50	160	500	1000
中間屠殺群 (52週)	雄					
	雌					
本試験群 (52週)	雄					
	雌					
本試験群 (78週)	雄					
	雌					

(注) A：途中で逃走した各1例を含む ↓：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。

本試験において、52 週時の雄死亡率は 160 ppm 以上の群で対照群に比し、統計学的有意に低かった。これ以外の死亡率に対照群との差は認められなかった。

体重変化；投与開始から 28 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重（36 週までは個体別体重を、38 週以降はケージ別平均体重）を測定した。

雌雄とも対照群に比して統計学的有意差が散見されたが、用量と相関性のある一貫した傾向は認められなかった。

摂餌量及び飼料効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

雌雄の摂餌量及び飼料効率に異常は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度の 1 日あたりの平均検体摂取量は、以下の通りであった。（申請者算出）

投与量 (ppm)		50	160	500	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.1	19.0	61.1	117.6
	雌	7.2	23.9	72.9	143.1

血液学的検査；投与前、投与後 52 週及び 78 週時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、赤血球数、及び白血球数を測定した。また、78 週時には白血球百分比も測定した。

各検査時期とも、各群で対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

臓器重量；投与後 52 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全動物を対照として、剖検後、肝、腎、副腎、脾、心、甲状腺、生殖腺（精巣、卵巣）、精巣上体及び子宮の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群に比し、統計学的に有意差が認められた項目を表記する。

臓器重量表

検査時期	中間屠殺				試験終了時							
	雄		雌		雄				雌			
群(ppm)	500	1000	500	1000	50	160	500	1000	50	160	500	1000
体重												
腎重量 対体重比												
副腎重量 対体重比												
甲状腺重量 対体重比												
子宮重量 対体重比												

統計学的方法：一元分散分析、最小有意差検定 ↑ ↓ : p<0.05 表中の数値は対照群に対する比率%

1000 ppm 群雌では子宮重量の増加が 78 週時でみられ、対体重比も同様に増加しており、検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体の投与によると考えられた(下記の申請者考察参照)。それ以外の変化は用量相関性が認められず、投与による影響とは考えられなかった。

〈1000ppm 群雌における最終計画屠殺時の子宮重量の増加に関する申請者の考察〉

1000ppm 群雌において最終計画屠殺時に子宮重量が増加したが、52 週時の中間屠殺では対照群との間に差は認められていない。また、関連する病理組織学的変化はみられなかった。検体投与による子宮への効果があるのであれば、その作用は老齢性の変化による影響が少ない 52 週時により明確に現れるはずであり、また、重量増加の原因となるべき特定の病変が投与用量と相関して増加するはずである。しかし、これらの推論を裏付ける成績は得られていない。従って、最終計画屠殺時における子宮重量の増加と検体投与との関連は疑わしく、その毒性学的意義は低いと判断される。

肉眼的病理検査；投与後 52 週時の中間屠殺動物、試験終了 (78 週) 時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

各検査時期及び途中死亡動物で、検体投与によると思われる肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め皮膚、膀胱、骨及び骨髓、脳、眼、大腸、小腸、肺、リンパ節、乳腺、腸間膜、骨格筋及び末梢神経、膵、下垂体、前立腺、精囊、脊髓、胃、胆嚢、耳、鼻及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、検鏡した。

〈病理組織学的所見の統計学的解析法 (Analytical Sciences, Inc. で 2000 年に解析)〉

統計学的検定は中間屠殺 (投与 52 週後) 及び本試験群を含む全動物における病理組織学的所見の発生頻度について、以下のように行った。

本試験における全ての診断は死因に対して速やかに致死性あるいは非致死性のいずれかであると仮定した。前者あるいは後者の仮定の基に、試験期間中の部位特異的診断の確率は全ての群において同じであるという帰無仮説で検定した。速やかに死に至らしめる疑いのある腫瘍の発生率の解析には、生命表検定を用いた。他の二つの統計学的解析法は、死因に関連のない病変が動物の死亡の結果として認められた、また診断が死亡の危険性に寄与していないと仮定し、Poly-3 検定及びロジスティック回帰検定を行った。

腫瘍発生率の統計解析結果は少なくともいずれかの性で、1 群あるいはそれ以上の群において少なくとも腫瘍が 2 つあった場合のみ報告した。統計学的に有意でない偶発性腫瘍の解析結果を除くためにこの制限を加えた。

有意性の検定は、全群における病変発生率の用量相関傾向の検定、また各群と対照群の対比較検定を行った。連続補正検定を用いて病変の解析を片側検定で行い、P 値を算出した。

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。

これらの3つの検定方法で、有意であった所見について表A(非腫瘍性病変)及び表B(腫瘍性病変)に示した。なお、統計学的有意差は主に生命表検定の結果について示し、生命表検定で有意差が認められなかった所見についてはロジスティック回帰検定あるいはPoly-3検定の結果を示した。

表A. 統計学的に有意な非腫瘍性病変 - 中間屠殺(投与52週後)及び本試験群を含む全動物

群 (ppm)	雄						雌					
	0	50	160	500	1000	傾向検定	0	50	160	500	1000	傾向検定
臓器・組織：所見												
検査動物数												
大腸：寄生虫 アミト ¹⁾ 浮腫												
小腸：アミト ¹⁾ 慢性炎症/線維症/ リンパ球浸潤 鬱血/出血												
腎：アミト ¹⁾ /糸球体肥厚・ 硬化症 急性炎症 ¹⁾ 膿瘍 慢性炎症 ²⁾ 石灰沈着 癒痕												
肝：アミト ¹⁾ 慢性炎症 ³⁾ 鬱血/泡沫状大食細胞 核変異 ⁴⁾ 空胞/変性/脂肪変性 過形成/肝細胞異形成 壊死/好酸性細胞												
肺：無気肺 慢性炎症 ⁵⁾ 鬱血 ⁶⁾ 浮腫 その他病変 ⁷⁾												

¹⁾腎の急性炎症：浮腫/腎炎/多形核白血球/腎盂炎/腎盂腎炎を含む

²⁾腎の慢性炎症：血漿細胞、リンパ球、組織球の集簇/線維症/腎炎/慢性腎盂炎/腎盂腎炎を含む

³⁾肝の慢性炎症：線維症/肉芽腫/リンパ球集簇・浸潤/単核細胞/再生/癒痕を含む

⁴⁾肝の核変異：核大小不同症/多形核/多核細胞/核封入体を含む

⁵⁾肺の慢性炎症：リンパ球、組織球、血漿細胞の集簇/裂溝/間質性肺炎/間質肥厚/大食細胞を含む

⁶⁾肺の鬱血：出血/細気管支へモテリン沈着を含む

⁷⁾肺のその他病変：癒着/巨細胞/フィブリン/異物/粘液栓/壊死/血栓を含む

-：該当なし。表中の空欄は統計学的に有意差の認められなかった所見であり、発生頻度は記載しなかった。

統計学的方法：生命表検定、↓↑:p≤0.05 ↑↓:p≤0.01(なお、生命表検定で有意差が認められなかった所見についてはロジスティック回帰検定の結果をLあるいはPoly3の結果をPで示した。)

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 A. 統計学的に有意な非腫瘍性病変 - 中間屠殺(投与 52 週後)及び本試験群を含む全動物(つづき)

群 (ppm)	雄						雌					
	0	50	160	500	1000	傾向 検定	0	50	160	500	1000	傾向 検定
臓器・組織：所見												
検査動物数												
皮膚：アミト ⁹⁾ 潰瘍 ⁹⁾ 急性炎症 ¹⁰⁾ 寄生虫												
脾：アミト ⁹⁾ /ヒアルン域 鬱血 ¹¹⁾												
胃：アミト ⁹⁾ /無定形物質 慢性過形成性胃炎 ¹²⁾ 出血/糜爛/潰瘍/壊死												
卵巣：アミト ⁹⁾ /ヒアルン化 嚢胞/漿液・粘液嚢拡張 出血/血腫種/ヘミン ¹³⁾ リン												
子宮：異型異形成/化生/ 核分裂 嚢胞性子宮内膜 増殖症 ¹³⁾ 出血/ヘミン ¹³⁾ リン/血栓 アミト ⁹⁾												

⁹⁾皮膚のアミト：浮腫/真皮から表皮の分離を含む

⁹⁾皮膚の潰瘍：痂皮/壊死/腐肉形成を含む

¹⁰⁾皮膚の急性炎症：蜂巣炎/痂皮形成/多形核白血球/膿疱を含む

¹¹⁾脾の鬱血：泡沫状大食細胞/出血/ヘミン¹³⁾リン/色素を含む

¹²⁾胃の慢性過形成性胃炎：慢性炎症/嚢胞/腺拡張/線維症/単核細胞/粘膜肥厚を含む

¹³⁾子宮の嚢胞性子宮内膜増殖症：子宮内膜肥厚/ポリープ状、乳頭状、嚢胞性子宮内膜を含む

-：該当なし。表中の空欄は統計学的に有意差の認められなかった所見であり、発生頻度は記載しなかった。

統計学的方法：生命表検定、↓↑:p≤0.05 ↓↓↑↑:p≤0.01(なお、生命表検定で有意差が認められなかった所見についてはロジスティック回帰検定の結果をLで示した。)

表 B. 統計学的に有意な腫瘍性病変 - 中間屠殺(投与 52 週後)及び本試験群を含む全動物

群 (ppm)	雄						雌					
	0	50	160	500	1000	傾向 検定	0	50	160	500	1000	傾向 検定
臓器・組織：所見												
検査動物数												
腎：細網肉腫												
脾：海綿状血管腫 リンパ腫/細網肉腫												
子宮：内膜ポリープ												

表中の空欄は統計学的に有意差の認められなかった所見であり、発生頻度は記載しなかった。

統計学的方法：生命表検定、↓↑:p≤0.05

中間屠殺(投与 52 週後)及び本試験群を含む全動物において、統計学的に有意差の認められた主要な非腫瘍性病変の発生頻度を死亡時期別に次表に示した [表 1 及び 2]。

表 1. 中間屠殺群(投与 52 週後)における主要な非腫瘍性病変

群 (ppm)	雄			雌		
	0	500	1000	0	500	1000
腎：慢性炎症 ¹⁾						
肝：壊死/好酸性細胞核変異 ²⁾ 空胞/変性/脂肪変性						
肺：慢性炎症 ³⁾						
胃：慢性過形成性胃炎 ⁴⁾						
子宮：嚢胞性子宮内膜増殖症 ⁵⁾						
卵巣：嚢胞 出血/血腫種/ヘモシリン						
アミロイド症：腎 肝 脾 胃 大腸 小腸 精巣 子宮						

—:該当なし、各所見を示した例数 / 検査動物数

¹⁾腎の慢性炎症：血漿細胞、リンパ球、組織球の集簇/線維症/腎炎/慢性腎盂炎/腎盂腎炎を含む

²⁾肝の核変異：核大小不同症/多形核/多核細胞/核封入体を含む

³⁾肺の慢性炎症：リンパ球、組織球、血漿細胞の集簇/萎縮/間質性肺炎/間質肥厚/大食細胞を含む

⁴⁾胃の慢性過形成性胃炎：慢性炎症/嚢胞/腺拡張/線維症/単核細胞/粘膜肥厚を含む

⁵⁾子宮の嚢胞性子宮内膜増殖症：子宮内膜肥厚/ポリープ状、乳頭状、嚢胞性子宮内膜を含む

表 2. 本試験群における主要な非腫瘍性病変

群 (ppm)		雄					雌				
所見	死亡時期 (週)	0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
腎：慢性炎症 ¹⁾	0-52 53以降 計										
肝：慢性炎症 ²⁾	0-52 53以降 計										
壊死/好酸性細胞	0-52 53以降 計										
核変異 ³⁾	0-52 53以降 計										
空胞/変性/脂肪変性	0-52 53以降 計										
肺：急性炎症 ⁴⁾	0-52 53以降 計										
慢性炎症 ⁵⁾	0-52 53以降 計										
リンパ球増生	0-52 53以降 計										
鬱血/出血	0-52 53以降 計										
胃：慢性過形成性胃炎 ⁶⁾	0-52 53以降 計										
出血/糜爛/潰瘍/壊死	0-52 53以降 計										
子宮：嚢胞性子宮 内膜増殖症 ⁷⁾	0-52 53以降 計										

¹⁾腎の慢性炎症：血漿細胞、リンパ球、組織球の集簇/線維症/腎炎/慢性腎盂炎/腎盂腎炎を含む

²⁾肝の慢性炎症：線維症/肉芽腫/リンパ球集簇・浸潤/単核細胞/再生/瘢痕

³⁾肝の核変異：核大小不同症/多形核/多核細胞/核封入体を含む

⁴⁾肺の急性炎症：肺炎/多形核白血球/気管支化膿性浸出液

⁵⁾肺の慢性炎症：リンパ球、組織球、血漿細胞の集簇/裂溝/間質性肺炎/間質肥厚/大食細胞を含む

⁶⁾胃の慢性過形成性胃炎：慢性炎症/嚢胞/腺拡張/線維症/単核細胞/粘膜肥厚を含む

⁷⁾子宮の嚢胞性子宮内膜増殖症：子宮内膜肥厚/ポリープ状、乳頭状、嚢胞性子宮内膜を含む

—：該当なし、各所見を示した例数 / 検査動物数

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業株式会社にある。

表 2. 本試験群における主要な非腫瘍性病変 (つづき)

群 (ppm)		雄					雌				
所見	死亡時期 (週)	0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
卵巣：嚢胞	0-52 53以降 計										
出血/血腫種/ヘモデリン	0-52 53以降 計										
大腸：寄生虫	0-52 53以降 計										
アミロイド症：腎	0-52 53以降 計										
肝	0-52 53以降 計										
脾	0-52 53以降 計										
胃	0-52 53以降 計										
大腸	0-52 53以降 計										
小腸	0-52 53以降 計										
皮膚	0-52 53以降 計										
精巣	0-52 53以降 計										
子宮	0-52 53以降 計										
卵巣	0-52 53以降 計										

一：該当なし、各所見を示した例数 / 検査動物数

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業株式会社にある。

中間屠殺群及び本試験群を問わず、下記のような非腫瘍性病変が対照群を含む全群で比較的高頻度で認められたが、いずれの病変も自然発生的又は老齢化に伴う変化と考えられた。

種々の臓器（腎，肝，脾，胃，腸，皮膚，卵巣，子宮）：アミロイド症

腎，肝，肺：リンパ球の集簇あるいは浸潤

肝：核異変，空胞／脂肪変性

肺：鬱血，出血，リンパ球増生

胃：慢性過形成性胃炎

子宮：嚢胞性子宮内膜増殖症

卵巣：嚢胞

<申請者の考察>

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。

統計学的に有意差の認められた所見を含む腫瘍性病変の発生頻度を死亡時期別に以下に示した
[表3及び4]。

表3. 中間屠殺群(投与52週後)における腫瘍性病変

群 (ppm)		雄			雌		
		0	500	1000	0	500	1000
良 性	下垂体 : 色素嫌性腺腫						
	肝 : 腺腫						
悪 性	白血病						
	肝 : 肝細胞癌						
	肺 : 肺がん						
腫 瘍 数	検査動物数						
	良 性						
	悪 性						
	計						
腫瘍動物総数							

所見を示した例数/各臓器ごとの検査例数

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業株式会社にある。

表4. 本試験群に於ける腫瘍性病変

検査 時期	性	雄					雌				
	群 (ppm)	0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
0-52 週 途中 死亡	肝 検査動物数										
	肝細胞癌*										
	肺 検査動物数										
	肺胞癌*										
	胸腺 検査動物数										
胸腺腫											
乳腺 検査動物数											
腺癌*											
皮膚 検査動物数											
リンパ管腫											
上皮腫											
53- 最終 屠殺	検査動物数										
	骨髓 検査動物数										
	血管肉腫*										
	脾 検査動物数										
	血管腫										
	血管肉腫*										
	肝 検査動物数										
	肝細胞癌*										
	腺腫										
	海綿状血管腫										
	血管腫										
	肺 検査動物数										
	肺胞癌*										
腎 検査動物数											
腎細胞癌*											
細網細胞肉腫*											
腺腫											
胃 検査動物数											
腺腫											
腺腫ポリープ											
腺癌*											
平滑筋肉腫*											
小腸 検査動物数											
腺扁平上皮癌											
腺癌											
腺腫ポリープ*											
大腸 検査動物数											
腺扁平上皮癌*											

* 悪性腫瘍

表4. 本試験群に於ける腫瘍性病変

検査 時期	性	雄					雌				
	群 (ppm)	0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
53- 最終 屠殺	筋肉/神経系										
	検査動物数										
	血管肉腫*										
	肉腫*										
	甲状腺										
	検査動物数										
	濾胞状腺腫										
	腸間膜										
	検査動物数										
	血管腫										
	胸腺										
	検査動物数										
	胸腺腫										
	子宮										
	検査動物数										
	腺癌										
	平滑筋腫*										
	内膜ポリープ										
	海綿状血管腫*										
	腺扁平上皮癌*										
卵巣											
検査動物数											
管状腺腫*											
乳頭状漿液性											
囊腺腫*											
囊腺腫*											
海綿状血管腫											
皮様囊種*											
乳腺											
検査動物数											
囊腺腫*											
皮膚											
検査動物数											
リンパ管腫*											
乳腺腫*											
乳頭腫症*											

* 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業株式会社にある。

表4. 本試験群に於ける腫瘍性病変

検査 時期	性 群 (ppm)	雄					雌				
		0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
合計	子宮 検査動物数										
	平滑筋腫*										
	腺扁平上皮癌*										
	腺癌										
	子宮体癌										
	子宮体肉腫										
	内膜ポリープ										
	海綿状血管腫*										
	骨髄 検査動物数										
	血管肉腫*										
	脾 検査動物数										
	血管腫										
	血管肉腫*										
	癌*										
	肝 検査動物数										
	腺腫										
	血管腫										
	海綿状血管腫										
	肝細胞癌*										
	肺 検査動物数										
	肺胞癌*										
	腎 検査動物数										
	細網細胞肉腫*										
	腺腫										
	腎細胞癌*										
	胃 検査動物数										
	腺腫										
	腺腫ポリープ										
腺癌*											
平滑筋肉腫*											

* 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業株式会社にある。

表4. 本試験群に於ける腫瘍性病変

検査 時期	性 群 (ppm)	雄					雌				
		0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
合計	小腸 検査動物数										
	腺腫ポリープ*										
	腺癌										
	腺扁平上皮癌*										
	大腸 検査動物数										
	腺扁平上皮癌*										
	筋肉/神経系 検査動物数										
	肉腫*										
	血管肉腫*										
	甲状腺 検査動物数										
	濾胞状腺腫										
	胸腺 検査動物数										
	胸腺腫										
	腸間膜 検査動物数										
	血管腫										
	乳腺 検査動物数										
	腺腫										
	囊腺腫										
	腺癌*										
	卵巣 検査動物数										
	海綿状血管腫										
	乳頭状漿液性 囊腺腫*										
	囊腺腫*										
	管状腺腫*										
皮様囊腫*											
皮膚 検査動物数											
リンパ管腫*											
乳腺腫*											
上皮腫											
乳頭腫症*											

* 悪性腫瘍

表5. 総腫瘍性病変の発生頻度のまとめ

性 別		雄					雌				
群 (ppm)		0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
検査動物数											
腫瘍数	良 性										
	悪 性										
	計										
腫瘍動物数	良 性										
	悪 性										
	計										

良性腫瘍としては、子宮内膜ポリープが他の腫瘍より若干多発した。各臓器の腫瘍別発生頻度、発生時期に群間差は認められなかったが、特に雌において嚢胞性腫瘍が若干多く認められたため、良性腫瘍の総数及び動物数で1000 ppm 群は対照群より多い傾向にあった。

悪性腫瘍は、肺癌、肝細胞癌（主に雄）、白血病又はリンパ腫が主要なものであったが、いずれも群間差は認められなかった。これら以外にも、種々の癌が散発しているが、発生時期の早期化もなかった。

悪性腫瘍の総数及び動物数とも160 ppm 群雄で若干多かったが、1000 ppm 群雄は対照群と差は認められなかった。雌では、対照群より若干少なかった。

腫瘍総数において、160 ppm 群雄が若干多かった以外、対照群との差は認められなかった。

なお、リンパ腫又は白血病は、次頁のように種々の型のものが認められたが、特に顆粒球性白血病は真の癌性の変化ではなく、顆粒球過形成と再考察された。本病変がいずれに属しても、群間差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業株式会社にある。

表6. リンパ腫及び白血病の型別のまとめ

群 (ppm) 腫瘍の型		雄					雌				
		0	50	160	500	1000	0	50	160	500	1000
リンパ腫	unspecified										
	リンパ球性										
	未成熟リンパ球性										
	混合型										
	初期 (early)										
	細網肉腫										
	計										
白血病	lymphatic										
	リンパ性(lymphocytic)										
	顆粒球性										
	赤白血病										
	計										
合計 (腫瘍動物数)											

(注) 空欄は発生なし

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 78 週間混餌投与による慢性・発癌性試験において、1000 ppm 群では種々の臓器のアミロイド症、腎の慢性炎症、肺のリンパ球増生等が多い傾向にあった。また、子宮重量の増加が認められたが投与との関連は疑わしく、この所見の毒性的意義は低いと判断された。さらに、500 ppm 以下の群では、検体投与によると考えられる所見は認められないことから、最大無作用量は、500 ppm (雄 61.1 mg/kg/日, 雌 72.9 mg/kg/日) と判断される。

また、雌において卵巣の嚢胞性腫瘍が 1000 ppm 群で対照群より多い傾向にあったが、悪性腫瘍を含むすべての腫瘍総数、腫瘍動物数に対照群との差がないので、最高投与量の 1000 ppm でも催腫瘍性はないものと考えられる。

8) 繁殖毒性

(1) ラットを用いた3世代繁殖毒性試験

(資料 T-11-3)

検体の純度：

供試動物：FDRL (Wistar)系ラット、開始時4週齢、群平均体重：雄 82g、雌 79g、
1群雌雄各 20 匹

本試験におけるF₀世代は慢性(2ヶ年)毒性試験(T-11-2)の動物(生後約100日令になったとき対照群と100ppm群の雌雄各20匹を1対1で同居させた)を用いて実施した。

投与期間：F₀からF₃までの3世代

投与方法：検体を100ppmの濃度(投与開始後約10週間は1日当たりの検体摂取量が5mg/kg/日になるように2週間毎に飼料中濃度を調整した)で飼料中に混入し、自由に摂取させた。

尚、F₂児動物の育成期(離乳時)から飼料中の検体濃度は300ppmとした。

用量設定根拠；

試験方法および試験項目：概要を表1に示す。

一般状態；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

体重；各世代において育成期の体重を毎週測定した。

摂餌量；F₀世代では各群の雌雄各10匹について、その後の世代では全動物について毎週測定し、飼料効率を算出した。

血液学および血液生化学的検査；各世代の親動物について12週経過後以下の項目の検査を実施した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、

尿素窒素濃度、グルコース濃度、アルカリホスファターゼ活性

尿検査；各世代の親動物について12週経過後以下の項目の検査を実施した。

比重、pH、アルブミン、グルコース、潜血、沈渣

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。

繁殖性：各世代とも2産児を得る方法で試験した。

各世代とも育成期間終了後、同じ群の雌雄1対1を交配のため2週間同居させた。妊娠動物は分娩させ、出生児を21日間哺育させた。雌は第一産児離乳後1週間休養させ、同群の他の雄と同様に交配させた。

親動物については交尾率、妊娠率および哺育率を、児動物について生存児数、死産児数、生存率および体重（哺育0および21日）を調べた。

次世代の親動物は、各世代の第2産児から各群雌雄各10匹を離乳時に選抜した。

なお、次世代の第一産児は離乳後除外した。

病理検査； F_1 、 F_2 の各世代の親動物については哺育児の離乳後、 F_3 については12週間育成後に屠殺剖検し、肝、腎および生殖腺（ F_1 世代のみ）の重量を測定し、対体重比を算出した。 F_1 ～ F_3 については肝および腎を組織学的に検査した。

試験結果：試験結果を表2に示す。

親動物；いずれの世代においても、生存率、一般状態、体重、摂餌量、飼料効率に検体投与の影響は認められなかった。

また、12週目に実施した血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査でも検体投与に関連のある変化は認められなかった。

各世代の繁殖能に関しては、交尾率、妊娠率および妊娠期間とも対照群と差は認められなかった。

病理学的検査においては、腎、肝あるいは精巣で湿重量および対体重比あるいはそのいずれかに有意な変動が認められたが、それらの変動はいずれも軽度であり、投与量との相関はみられなかった。

児動物；各世代とも児動物の産児数、生存率および平均体重に検体投与の影響は認められず、異常所見も観察されなかった。

以上の如く、BPPS 原体のラットにおける3世代繁殖毒性試験を100ppm（3世代目より300ppm）の飼料中濃度で実施した結果、各世代とも親動物ならびに児動物いずれにも検体投与の影響は観察されなかった。

表 1. 試験の概要

世代	期間	作業手順	試験項目
F ₀	慢性毒性試験 (100日間投与個 体)よりF ₀ 個体 を選抜	各群雌雄各20匹 対照群および100ppm群に混餌飼料を給餌・育成 雌雄1:1で交配、	一般状態、生死を毎日観察、体重、摂餌量を 毎週測定、12週後に血液学的検査、血液生化学 的検査、尿検査 交尾率 妊娠率 出産状況の観察、新生児数、死産児数、 児動物の一般状態、生死を観察、体重は出生 時および生後21日に測定
....	交配(2週間) 妊娠(3週間) 出産 哺育(3週間) 離乳(F _{1a}) 交配(2週間)	生後21日に離乳、廃棄 F _{1a} 離乳後1週間休息して他の雄と1:1で再交配	F _{1a} 取得時に準ずる F _{1a} 取得時に準ずる F _{1a} 取得時に準ずる F _{1a} 取得時に準ずる
....	妊娠(3週間) 出産 哺育(3週間) 離乳(F _{1b})	生後21日に離乳、F ₁ 親動物として各群雌雄10匹 を選抜 F _{1b} から選抜した各群雌雄各10匹、約4週齢で 育成開始(対照群、100ppm群に混餌飼料給餌)	F ₀ 世代に準ずる
F ₁	交配(2週間) 妊娠(3週間) 出産 哺育(3週間) 離乳(F _{2a}) 交配(2週間)	F ₀ 世代に準ずる F _{2a} 離乳後1週間休息して他の雄と1:1 で再交配	
....	妊娠(3週間) 出産 哺育(3週間) 離乳(F _{2b})	F ₀ 世代に準ずる 生後21日に離乳、F ₂ 親動物として各群雌 雄10匹を選抜	
....	育成(約12週) 交配(2週間) 妊娠(3週間) 出産 哺育(3週間) 離乳(F _{3a}) 交配(2週間) 妊娠(3週間) 出産 哺育(21日間) 離乳(F _{3b})	F _{2b} から選抜した各群雌雄各10匹、約4週齢で 育成開始(対照群、300ppm群に混餌飼料給餌) F ₀ 世代に準ずる F _{3a} 離乳後1週間休息して他の雄と1:1で再交配 F ₀ 世代に準ずる 生後21日に離乳	
F ₂	育成(約12週)	F _{3b} から選抜した各群雌雄各10匹、約4週 齢で育成開始	一般状態、生死を毎日観察、体重、摂餌量を 毎週測定、12週後に血液学的検査、血液生化学 的検査、尿検査 屠殺剖検後、肝、腎の重量測定および組織学 的検査
F 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2. 試験結果

世代		親 : F ₀ , 児 : F ₁		親 : F ₁ , 児 : F ₂		親 : F ₂ , 児 : F ₃		F ₃	
投与量 (ppm)		0	100	0	100	0	100/300	0	300
親 動 物	動物数雌雄各	20	20	10	10	10	10	10	10
	死亡数								
	一般状態	異常所見なし							
	体重増加	異常所見なし							
	摂餌量	異常所見なし							
	飼料効率	異常所見なし							
	血液学的検査	異常所見なし							
	血液生化学的検査	異常所見なし							
	尿検査	異常所見なし							
	交尾率 a (%) b							/	
	妊娠率 a (%) b								
	妊娠期間 a (日) b								
	肉眼的病理所見	/	/	異常所見なし					
	臓器重量 臓器重量対体重比	/	/						
	病理組織学的検査	異常所見なし							

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

a : 第1産児、b : 第2産児

/ : 検査しなかった。

↑ : 有意な増加 (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2. 試験結果 (つづき)

世代		親 : F ₀ , 児 : F ₁		親 : F ₁ , 児 : F ₂		親 : F ₂ , 児 : F ₃		F ₃		
投与量 (ppm)		0	100	0	100	0	100/300	0	300	
児 動 物	産児数							/	/	
	(一腹当り)							/	/	
	生存率 (%)	4日							/	/
		a							/	/
	21日	a							/	/
		b							/	/
	平均体重 (g)	4日							/	/
		a							/	/
	21日	a							/	/
		b							/	/
異常所見	異常所見なし						/	/		

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

a : 第1産児、b : 第2産児

/ : 検査しなかった。

(2) ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験

(資料 T-15)

検体の純度 :

供試動物 : Cr1:CD®BR 系ラット、1 群雌雄各 25 匹、投与開始時 8 週齢、

体重 : 雄 184~236 g、雌 123~172 g。

投与期間 : P 世代 : 投与開始 から交配前 10 週間および F_{1a} および F_{1b}

同腹児用の交配、妊娠および哺育期間を通し剖検 までの合

計約 30 週間

F₁ 世代 : 離乳時から少なくとも交配前 10 週間および F_{2a} および F_{2b} 同腹児用の交

配、妊娠および哺育期間を通し剖検 までの合計約 31 週間

投与方法 : 有効成分含有率で純度 100% に補正した飼料中の検体濃度 0、80、400 および

800 ppm を含有する混餌を自由に摂食させた。混餌飼料は毎週調製した。

なお、24 週に誤って 400ppm 群に 800ppm、800ppm 群に 400ppm の混餌を給餌し

たが、体重、体重増加量および摂餌量の減少は投与期間中に両群ともに観察さ

れ、繁殖に対する影響はいずれの用量においても認められなかったことから、

試験結果に影響はなかったと考えられた。

<投与用量設定根拠>

方法および試験項目 : 概要を次頁の表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

世代	期間 (週)	作業手順	試験項目
P	生育 (10)		一般状態：毎日観察 体重：毎週測定 摂餌量：週1回測定
	交配 (3)	雌雄1：1で交配。交配は膣スメア、膣栓で確認(妊娠0日)。	
	妊娠 (3)		体重：妊娠0、7、14、20日に測定 流産の徴候を観察
	F _{1a} 出産		出産状況の観察
	哺育 (3)	生後4日目各群児数を雌雄各4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)	新生児数、死産児数、外表異常、性別を検査 可能な限り死亡児の外表および内臓異常を検査 母および児体重：哺育0、4、7、14、21日に測定 生後4日の調整時に外表異常児は屠殺し、内臓異常を検査
	離乳	F _{1a} 児屠殺廃棄	
	休息 (2)		
	交配 (3)	F _{1a} 用交配に準ずる(F _{1a} の場合と異なる相手と交配)	
	妊娠 (3)		(F _{1a} に準ずる)
	F _{1a}	F _{1a} 出産 哺育 (3)	(F _{1a} に準ずる)
F _{1b}	離乳	P 親動物全例屠殺 継代用として、腹当り F _{1b} 児雌雄各1匹(25匹に不足の場合はさらに1匹) ずつ無作為に選抜	全生存親動物の屠殺時体重測定、剖検、病理組織学的検査 継代用以外の F _{1b} 児：屠殺廃棄
	生育 (10)		(P 世代に準ずる)
	交配 (3)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3)		(P 世代に準ずる)
	F _{2a} 出産		
	哺育 (3)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳	F _{2a} 児屠殺廃棄	
	休息 (2)		
	交配 (3)	(F _{1b} 用交配に準ずる)	
	妊娠 (3)		(P 世代に準ずる)
F _{2b}	F _{2b} 出産		
	哺育 (3)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳	F _{1b} 親動物全例屠殺 F _{2b} 児屠殺廃棄	F _{1b} 親動物の剖検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認；

交配は雌雄1対1で同居させ、翌朝膣栓形成および膣スメア中の精子により交尾を確認した。同居は最長3週間とした。F_{1a} および F_{1b}、または F_{2a} および F_{2b} 同腹児には、それぞれ異なる交配動物を用いた。妊娠の確認は出産をもって行った。交配の証拠がない雌は交配期間経過後、営巣材を入れたケージに収容した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および分娩時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 = 交尾雌数/雄と同居させた雌数

雄授精率 = 妊娠させた雄数/雄と同居させた雄数

雌受精率 = 妊娠した雌数/交尾した雌数

妊娠率 = 生存児出産腹数/妊娠雌数

生児数、死産児数、着床痕数に基づき次の指標を算出した。

生後0日生存率 = [生後0日生児数/(生児数+死産児数)] × 100

生後4日生存率 = [生後4日生児数/生後0日生児数] × 100

離乳時生存率 = (生後21日生児数/生後4日調整後の生児数) × 100

性比 = 雄生児総数/生児総数

肉眼的病理検査；死亡および瀕死状態で屠殺した全ての世代の親動物について、可能な限り詳細に剖検を行った。児の離乳後の親動物(P および F_{1b})雌雄について、体表面、全ての開口部、頭蓋腔、脳および脊髄の外表面、鼻腔および副鼻腔、胸・腹および骨盤腔ならびに内臓の肉眼的検査を実施した。

病理組織学的検査；次の臓器あるいは組織を採取し、固定後、対照群および800ppm群の組織切片を作成し鏡検した。

甲状腺、精巢、精巢上部、精囊、前立腺、凝固腺、膣、卵巣、子宮、頸部、

肉眼的異常部位

結果：試験結果の概要を次表以降に示した。

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。

親動物に対する影響

世代		親:P, 児:F ₁				親:F _{1b} , 児:F ₂			
投与群 (ppm)		0	80	400	800	0	80	400	800
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25
一般状態		投与に関連性のある症状は認められなかった。							
死亡数	雄 雌								
交尾率 a)	a b								
雌受精率 a)	a b								
雄受精率 a)	a b								
妊娠率 a)	a b								
交尾に要した日数 b)	a b								
妊娠期間 b)	a b								
分娩 雌 数	生存児を有する腹数 a b								
	死産児を有する腹数 a b								
体重 (g) b)	雄: 試験 0 週時体重 試験 10 週時体重 生育時変動								
	雌: 試験 0 週時体重 試験 10 週時体重 生育時変動								
	妊娠時 F _a 妊娠 0 日 妊娠 20 日 変動								
	F _b 妊娠 0 日 妊娠 20 日 変動								
	哺育時 F _a 哺育 0 日 哺育 21 日 変動								
	F _b 哺育 0 日 哺育 21 日 変動								

統計学的方法: a) : Dunnett 検定、Student t-検定又は Games 及び Howell Modified Tukey-Kramer 検定
 b) : Cochran-Armitage 検定及び Fisher-Irwin 直接検定 ↓ ↑ : p < 0.05、 ↓↓ ↑↑ : p < 0.01
 a : 第 1 産児 b : 第 2 産児

注) 死亡数: ¹ 17 週 (F₀-F_{1a}) に瀕死状態で屠殺 ² 流産のため妊娠 16 日 (F₀-F_{1b}) に屠殺
³ 1 例 (F₀-F_{1b}) は交尾 6 日後に死亡発見、1 例 (F₀-F_{1b}) は分娩が長く哺育 1 日に瀕死状態で屠殺
⁴ 6 週 (F_{1b}-F_{2a}) に瀕死状態で屠殺 ⁵ 交尾 7 日後 (F_{1b}-F_{2a}) に瀕死状態で屠殺
⁶ 哺育 2 日 (F_{1b}-F_{2a}) に瀕死状態で屠殺

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。

世代		親:P, 児:F ₁				親:F _{1b} , 児:F ₂			
投与群 (ppm)		0	80	400	800	0	80	400	800
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25
親動物	生育(0-10週)時平均摂餌量(g/kg/7日) b)								
	生育(0-10週)時平均検体摂取量(mg/kg/日)*								
	肉眼的病理検査								
	病理組織学的所見								
児動物	出産児数	生存児	a						
		死産児	a						
	生存児数/腹	生後0日	a						
		生後4日(調整前)	a						
		離乳時	a						
			b						
	性比%(雄/合計)	生後0日	a						
		離乳時	a						
	体重(g) b)	生後0日	a						
		生後4日(調整後)	a						
		離乳時	a						
			b						
外表異常		投与に関連性のある所見は認められなかった。							
肉眼的病理検査		投与に関連性のある所見は認められなかった。							
病理組織学的所見		投与に関連性のある所見は認められなかった。							

統計学的方法：a) : Dunnett 検定、Student t-検定又は Games 及び Howell Modified Tukey-Kramer 検定

b) : Cochran-Armitage 検定及び Fisher-Irwin 直接検定

↓↑ : p < 0.05、↓↓↑ : p < 0.01

- 検査せず、a : 第1産児 b : 第2産児

*検体摂取量は平均摂餌量、平均体重および設定投与量から申請者が算出した。

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。

P 世代親動物

生存率および一般症状に投与に関連のある所見は認められなかった。また、剖検および諸臓器の病理組織学的検査においても投与に関連のある所見は認められなかった。

一般に、両世代とも交配前の雌雄、交尾後の雄および妊娠時ならびに哺育時の雌の体重および累積体重増加量は、400ppm 群では多くの時点で、また 800ppm 群ではほとんどの時点で対照群より有意に低かった。

摂餌量においても、一般に、両世代とも 400ppm 群では多くの時点で、また 800ppm 群ではほとんどの時点で対照群より有意に低かった。

F_{1a} 、 F_{1b} 、 F_{2a} および F_{2b} 用の交尾率、雌受精率、雄授精率、妊娠率、交尾までに要した日数に投与による影響は認められなかった。

妊娠期間は F_{1a} においてのみ 400 および 800ppm 群で対照群に比し有意な短縮が認められたが、この差は極めて小さく生物学的意義はないと判断された。

親動物(P および F_{1b})の肉眼的および組織学的所見に投与と関連性のある所見は認められなかった。

児動物

F_{1a} 、 F_{1b} 、 F_{2a} および F_{2b} 同腹児において、腹当たり児数、生存率および児の性比に対照群との差は認められなかった。一般に、平均児体重は 400 および 800ppm 群において対照群より有意に低く、特 800ppm 群では顕著であった。生後 4 日に淘汰した児あるいは死亡発見した児の剖検において、投与に関連性のある所見は認められなかった。

以上の結果より、2 世代 (世代当たり 2 産) にわたり BPPS 原体を最大 800ppm まで飼料に混入して投与した場合、投与と関連性のある唯一の影響は P および F_{1b} 親世代の 400 および 800ppm 群雌雄における体重、体重増加量および摂餌量の低値であった。児動物に対しても 400 及び 800ppm 群における体重の低値であった。従って、無毒性量は親動物および児動物共に 80ppm (雄 ; P 5.1mg/kg、 F_1 5.6mg/kg 雌 ; P 6.3mg/kg、 F_1 6.8mg/kg) と判断された。また、繁殖に対しては最高投与量の 800ppm (雄 ; P 48.9mg/kg、 F_1 59.0mg/kg 雌 ; P 58.2mg/kg、 F_1 67.5mg/kg) でも影響は認められなかった。

9) 催奇形性

(1) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 T-16)

検体の純度：

供試動物： SD系妊娠ラット、1群 25～45匹

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ 6、25、105 及び 450mg/kg の投与量で妊娠 6～15 日目までの 10 日間（交尾の認められた日：0 日）、毎日 1 回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。なお、対照群はコーンオイルを 10ml/kg、陽性対照群はアスピリンを水に懸濁させて 250mg/kg の投与量でそれぞれ経口投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、11、15 及び 20 日目に体重を測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。各同腹児群の 1/3 の胎児については内臓異常の有無を検査した。また、外表異常の認められた胎児についても内臓異常の有無を検査した。残りの胎児については、骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。

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。

試験結果表

		対 照	陽性対照 (アスピリン)	B P P S 原 体		
投与量 (mg/kg/day)		0	250	6	25	105
一群当たりの動物数 (交配数)		45	45	30	25	35
親 動 物	一般状態					鼻および膣から血液様分泌物、尿失禁および脱毛症
	死亡数 (死亡率%)					
	体重変化 (増加量(g))					
	妊娠率 (妊娠数/交配数)					
	着床 所見	総着床数 平均着床数 ¹⁾ 平均生存胎児数 ¹⁾ 吸収胚数 (率) 死亡胎児数 (率)				
胎 児 動 物	平均体重 (g) ²⁾					
	性比 (雄数/雌数)					
	外表異常	検査胎児数				
		頭蓋骨 尾 臍帯動脈				
	内臓異常	検査胎児数				
		二分脊椎 脳髄膜瘤 矮小児 腹部出血 胃壁裂 胸郭出血				

1) : 腹当り、2) : 雌雄併せた平均

統計学的方法 : 直接確率検定 ↑ ↓ : p < 0.05 空欄は異常なし

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。

試験結果表 (続き)

		対 照	陽性対照 (アスピリン)	B P P S 原体		
投与量 (mg/kg/day)		0	250	6	25	105
胎 児 動 物	骨格異常	検査胎児数				
	胸 骨 (欠損)					
	助 骨 (癒 合)					
	(波状肋骨)					
	(肋骨短小)					
	推 骨 (不完全骨化)					
	頭骸骨 (不完全閉鎖)					
	体 肢 (不完全骨化)					
舌 骨 (欠損)						
(小型化)						

統計学的方法：直接確率検定 ↑↓：p<0.05 空欄は異常なし

105mg/kg 群の親動物において、死亡率の増加、鼻からの血液様分泌物、尿失禁、脱毛症および膣からの血液様分泌物が認められた。しかし、妊娠、着床あるいは母体当たりの生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数には各投与群と溶媒対照群の間で有意な差は認められなかった。体重や体重増加量も同様に有意な差は認められなかった。

胎児動物の骨格検査において、奇形は認められなかった。しかし、変異は一部に認められた。すなわち、25mg/kg 以上の群に胸骨分節の欠損や舌骨の小型化の増加、105mg/kg 群に椎骨の不完全骨化、頭蓋骨の不完全閉鎖の有意な増加が認められた。内臓検査では、投与用量に関連する胎児の異常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体における最大無作用量は 25mg/kg/day と判断される。また、胎児に対しては 6mg/kg/day が最大無作用量と判断される。

(2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 T-17)

検体の純度：

供試動物： Sprague Dawley 系由来 Cr1 : CD VAF/Plus ラット(約 16 週齢)、1 群妊娠雌 45 匹、妊娠 0 日の体重；228～348g、なお、妊娠 20 日に各群から 20 匹を選定し催奇形性試験に供した。残りは分娩させ、哺育 21 日に屠殺した。

投与期間： 器官形成期 10 日間(妊娠 6～15 日)投与

投与方法および投与量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；生死および一般症状を毎日観察した。途中死亡動物は剖検して死因を確認した。

体重は全例を対象にして妊娠 0、6、9、12、16 および 20 日に、分娩させた動物は哺育 1、7、14 および 21 日にも測定した。

妊娠 20 日に帝王切開し、妊娠子宮重量の測定、生存および死亡胎児・吸収胚数、着床数、黄体数を検査した。また、腹腔および胸腔ならびに肉眼的変化について検査した。

生存胎児；性別、体重、外表異常、発育変異（発生異常）について検査した。

胎児の約半数については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

F₀および F₁ 児；妊娠期間の末期に難産の徴候を観察した。妊娠期間を計算した。

F₁ 児について、分娩後できるだけ早く同腹児数、死産児数、性別および肉眼的異常を検査した。母動物に 3 週間哺育させ、生死、哺育時行動異常および死亡児の有無を観察した。死亡児は剖検した。児の体重を哺育 0、1、3、5、7、14 および 21 日に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：概要を次頁以降に表示した。

母動物；一般症状として、105mg/kg 群で肛門生殖器および体幹の汚染が認められた。

体重は 105mg/kg 群で対照群に比し有意($p < 0.05$ または $p < 0.01$)に減少した。子宮を除く体重(補正重量)も有意($p < 0.01$)に減少した。また、同群の体重増加量も全投与期間(妊娠 6~15 日)及び哺育期間(0~20 日)のいずれとも対照群に比し少なかった。帝王切開検査において、全投与群とも胎児生存率、胎児体重、着床前および着床後胚損失率、着床数、黄体数に対照群との差は認められなかった。

胎児；外表、内臓および骨格異常とも検体投与による影響は認められなかった。

F₁児；生後 7 日に死亡児を有する腹数が 105mg/kg 群で有意に増加したが、離乳時には対照群との差は認められなかった。全投与群とも児の生育および生存率に対照群との差は認められなかった。

離乳時子宮検査；全投与群の着床数および分娩児数ともに対照群との差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を 105mg/kg までの用量で妊娠 6~15 日のラットに強制経口投与した時の最大無毒性量は、母動物に対しては 25mg/kg、児動物に対しては 105mg/kg であった。催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ラットにおける催奇形性

投与群(mg/kg/日)	0	6	12	18	25	105	
群当たり動物数	45	45	45	45	45	45	
親動物	死亡数(率)						
	一般状態—肛門生殖器汚染 体表面汚染						
	体重(g) 妊娠 0日 c) 6日 16日 20日 20日補正重量 ¹						
	体重の変化—妊娠6-16日 (g) 妊娠0-20日 哺育1-21日 補正重量 ¹						
	着床所見	検査動物数					
		妊娠子宮重量 c)					
		不妊数					
		妊娠数					
		生存児保有数					
		黄体数/腹 c)					
		着床数/腹 c)					
		生存胎児数/腹 c)					
		死亡胎児数/腹 -早期 b) 後期 合計					
		着床前損失率(%) b)					
	着床後損失率(%) b)						
児動物	平均胎児体重(g) c)						
	性比(雄数/雌数) a)						
	外表検査胎児数						
	内臓検査胎児数						
	骨格検査胎児数						
	奇形(腹数) a)	小眼球症					
		臍帯ヘルニア					
		嚢状網膜					
		逆位					
		精巣無発生					
		脊椎奇形					
		尾部奇形					
奇形随伴胎児合計							

¹ 妊娠20日の体重—妊娠子宮重量

統計学的方法: a): カイ二乗検定又はFisher直接確率検定 b): Mann-Whitney U-検定 c): Dunnett多重比較検定

↓↑: 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。

ラットにおける催奇形性(続き)

投与群(mg/kg/日)		0	6	12	18	25	105
群当たり動物数		45	45	45	45	45	45
児動物	変異(腹数) a)	性比(雄数/雌数) a)					
		腎乳頭無発生					
		尿管拡張					
		頭骨骨化遅延					
		舌骨未骨化					
		第25 仙骨前椎骨					
		第27 仙骨前椎骨					
		肋骨 13 対未満					
		肋骨 13 対以上					
		第14 痕跡状過剰肋骨					
		第7 頸肋					
		彎曲肋骨					
		不整胸骨分節					
		坐骨骨化遅延					
		変異随伴胎児合計					
F ₀	妊娠期間(日)						
	離乳時着床数/腹						
F ₁	分娩数/腹 - 平均死亡児数 平均生存児数						
	生後0日生存児数 c) (生存率%)						
	生後7日生存児数 c) (生存率% ²)						
	生後21日生存児数 c) (生存率% ²)						
	生後0日死亡児を有する腹数 /総腹数 a)						
	生後7日死亡児を有する腹数 /総腹数 a)						
	生後21日死亡児を有する腹数/総 腹数 a)						
	平均体重(g) c) - 生後0日 生後21日						

² : 生後0日の生存児数に対する生存率%

統計学的方法 : a) : カイ二乗検定又は Fisher 直接確率検定 b) : Mann-Whitney U-検定 c) : Dunnett 多重比較検定

↓↑ : p < 0.05、 ↓↓↑ : p < 0.01

(3) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 T-18)

検体の純度：

供試動物： ニュージーランド白色系妊娠ウサギ、体重：2585-4850g

1 群 17 匹

試験期間：

投与方法： 検体をコーンオイルを溶媒として溶解し、2、6、10 及び 18mg/kg の投与用量で妊娠 6～18 日目（人工授精日を妊娠 0 日とした）までの 13 日間、毎日 1 回経口投与した。
なお、対照群はコーンオイルを同様に投与した。

観察・検査項目：

親動物； 一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、6、11、15、18 及び 29 日目に測定した。

妊娠 29 日目に全生存動物を帝王切開し、黄体数、子宮重量、着床数、生存及び死亡胎児数・吸収胚数を検査した。死亡動物及び早産した動物についても同様にできるだけ検査した。

生存胎児； 性別、体重、体長及び外表・内臓異常について観察を行った。

各同腹児群の 1/3 の胎児については頭部を切断後、眼、口蓋、鼻中隔及び脳の切片を作成し拡大鏡で検査した。内臓を検査後、全胎児の骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果

結果の概要を表示した。

親動物において、6mg/kg 以上の群で飲水及び摂餌の抑制、10mg/kg 以上の群で抑うつが他群より高頻度で認められた。また、6mg/kg 以上の群で体重増加の抑制が認められ、生存率も低下する傾向にあり、特に、18mg/kg 群では、体重増加及び生存率に有意な減少が認められた。これらの所見は検体投与による親動物への毒性作用と考えられた。死亡例の剖検で胃粘膜の褐色域が 10mg/kg 以上の群で認められ検体投与に関連があると考えられた。子宮重量に用量関連性のある減少が認められたが、これは一腹の胎児数の減少を反映していると考えられた。

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。

生存胎児数の減少及び吸収胚数の増加が 10mg/kg 以上の群で認められ、18mg/kg 群で胎児体重の減少及び雌の体長が低い傾向にあり、検体投与による作用と考えられた。

胎児の異常検査において 6mg/kg 以上の群で外表、内臓及び骨格異常が有意に認められたが、（18mg/kg 群で有意差が認められなかったのは、検査胎児数が少なかったためと考えられる）頭骨化骨化遅延と胸骨分節の配列不整・癒合は検体投与による親動物の体重増加抑制に関連したものと考えられた。18mg/kg 群で 2 例の水頭症が認められたが、このような奇形を引き起こす発生過程の異常は出産直前の妊娠後期に起こるもので検体の処理期間中ではないことから、検体の直接的な影響とは関連付けられないと考えられた。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの最大無作用量は母および児動物いずれも 2mg/kg/日であった。最高投与量の 18mg/kg/日でも催奇形性を及ぼさないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果

投与群(mg/kg/day)	対照	2	6	10	18
1群当たり動物数	17	17	17	17	17
親	一般状態 渴感欠乏・食欲不振 抑うつ			他群より頻発	
				他群より頻発	
動物	死亡数 b)				
	妊娠数 (率)				
	妊娠動物生存数 (率) ; 妊娠 29 日後 b)				
	体重 (妊娠 0 日後) (g) (妊娠 6 日後) (妊娠 18 日後) (妊娠 29 日後)				
	体重変化(妊娠 6~18 日) a) (g) (妊娠 0~18 日) (妊娠 0~29 日)				
	剖検所見 (例数/死亡数) 胃粘膜の褐色域				
	子宮重量 (胎児を含む) a) (胎児を含まない)				
	着床	黄体数			
	所見	着床数(率) c)			
	(腹当り)	生存胎児数(率)c)			
		吸収胚数(率) c)			
		死亡胎児数(率)c)			
	胎児	平均体重(g) a)			
	体長(cm) a)				
動物	性比 (胎児数) c)				
変異	外表異常(*) 検査胎児数				
		ドーム状頭部 (軽度) 眼部隆起 黒色斑 (眼) 無眼症 四肢の位置異常 短尾 鈍短尾 (切株様) 無尾 外表淡色化			

統計学的方法 : a) : Scheffe 多重比較検定/Tukey-Kramer 検定 b) : Fisher 直接確率検定 c) : Kruskal-Wallis 検定

↑ ↓ : P<0.05、空欄は異常なし、*()内は死亡または未成熟児数

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。

試験結果 (続き)

投与群(mg/kg/day)		対照	2	6	10	18
胎 児 動 物	外表異常(*)	検査胎児数				
	奇形	大型化/ドーム状 頭部(水頭症) 小頭および無顔 肩部大小不同/位置異常 臍ヘルニア				
	内臓異常(*)	検査胎児数				
	変異	脳室拡張(軽度) ドーム状頭部 脳室拡張(軽度) 眼部隆起 黒色斑(眼部) 無眼症 小心症 肺分葉欠損 腎臓淡色化 肥厚/白色尿管 腹部混濁液体貯留				
	奇形	水頭症 脳室拡張(中~高度) 心臓肥大/心室壁肥厚化 および動脈互換 胃小型化 盲腸欠如 水腎症 不完全横隔膜、肺小型化、腎小型化/変形および胃腹腔内侵入/心臓右方移動				

統計学的方法 : a) : Scheffe 多重比較検定/Tukey-Kramer 検定 b) : Fisher 直接確率検定 c) : Kruskal-Wallis 検定

↑↓ : P<0.05、空欄は異常なし、*()内は死亡または未成熟児数

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。

試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		対照	2	6	10	18
胎 児 動 物	骨格異常 検査胎児数 b)					
	変異	頭蓋骨骨化遅延 頭頂骨孔 舌骨不完全骨化/未骨化 椎骨体不完全癒合/未癒合 恥骨未骨化 舌骨配列異常 頭蓋骨・眼部間窪隆起 胸骨配列異常/癒合 肋骨癒合 ノブ状肋骨/小型化 肋骨配列異常 椎骨配列異常 椎骨尾側形成不全 手首後弯 両後肢後弯				
	奇形	ドーム状頭蓋骨 (閉鎖) ノブ状頭蓋/無顔 肩甲骨位置異常 フォーク状/癒合肋骨 vertebral column の不完全骨化				

統計学的方法 : a) : Scheffe 多重比較検定/Tukey-Kramer 検定 b) : Fisher 直接確率検定 c) : Kruskal-Wallis 検定

↑ ↓ : P < 0.05 空欄は異常なし * () 内は死亡または未成熟児数