

## 7. 慢性毒性及び発がん性

(1) プロピリスルフロンのラットを用いた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 (資料 7-1)

試験機関 : 財団法人 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体純度 :

供試動物 : Wistar Hannover 系 SPF (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS]) ラット、

主群 ; 1 群雌雄各 51 匹、衛星群 ; 1 群雌雄各 12 匹

投与開始時週齢 ; 5 または 6 週齢

投与開始時体重 ; 主群 ; 雄 135~164 g、雌 111~132 g

衛星群 ; 雄 122~139 g、雌 102~120 g

投与期間 : 主群 ; 104 週間 (雄 2005 年 7 月 11 日~2007 年 7 月 10 日、雌 2005 年 7 月 19 日  
~2007 年 7 月 19 日)

衛星群 ; 52 週間 (雄 2005 年 7 月 11 日~2006 年 7 月 10 日、雌 2005 年 7 月 19  
日~2006 年 7 月 18 日)

投与方法 : 検体を 0、200、2000、6000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 1 群各 51 匹 (主群) または 12 匹 (衛星群) のラットにそれぞれ 104 週又は 52 週間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、試験期間中は 1 週 (試験前半 1 年間) または 2 週 (試験後半 1 年間) に 1 回の頻度で調製した。

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。また、触診を含む観察を週 1 回実施した。

死亡率 ; 投与期間中、死亡例数に統計学的に有意差のみられた週及び 104 週時における

動物の死亡数を下表に示す。

検査週	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
衛星群										
52	0/12	0/12	0/10 <sup>a)</sup>	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12
主群										
68	5/51	↓0/51	4/51	2/51	↓0/51					
104	11/51	5/51	17/51	12/51	8/51	14/51	11/51	15/51	14/51	12/51

表中の数値は発生数/検査動物数。<sup>a)</sup> 投与 27 週時に 2 例が事故死 (頸静脈採血時の過麻酔による) したため、これらの動物のデータは発生頻度の集計に使用せず。

統計検定: 主群; 生命表解析、衛星群; Fisher の直接確率計算法 ↓、 $p \leq 0.05$ 。

20000 及び 200 ppm 群の雄で投与 68 週に死亡率の有意な減少がみられたが、主群、衛星群ともに各投与群間の死亡率に大きな差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

一般状態の観察; 対照群に比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた臨床症状を下表に示す。

部位及び症状		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
衛星群											
部位	所見 / N	12	12	10 <sup>a)</sup>	12	12	12	12	12	12	12
被毛	脱毛	0	1	3	2	3	6	↓0	2	2	3
主群											
部位	所見 / N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
皮膚	痲皮	12	↓4	↓3	7	10	7	7	5	2	2
被毛	脱毛	6	9	11	↑15	13	30	29	↓20	25	28
口	切歯過長	4	↑11	6	6	6	11	9	10	9	9
四肢	胼胝	32	↑41	40	↑42	39	21	19	18	18	13

N: 検査動物数。表中の数値は症状を示した動物数。<sup>a)</sup> 投与 27 週時に 2 例が事故死 (頸静脈採血時の過麻酔による) したため、これらの動物のデータは発生頻度の集計に使用せず。

統計検定: Fisher の直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ; ↓、 $p \leq 0.01$ 。

主群及び衛星群の検体投与群において、対照群に比較して発生頻度が有意に変動した所見が認められたが、いずれの所見も、より用量の高い群では有意な変動が

みられず、検体投与とは無関係な変化であると考えられた。

詳細な状態の観察；投与開始前1回と投与期間中週1回、下表の項目について詳細な臨床症状を観察した。

ケージ内：	興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）
ハンドリング：	取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膣などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）
オープンフィールド：	跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性の失調を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

対照群に比較して、詳細な状態の観察におけるスコアが統計学的有意に増減した所見を下表に示す。

症状及び変動	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
衛星群								
立ち上がり 増加 <sup>a</sup>	5	19	2, 3, 12	2, 11		36		
減少						29	29	
排尿 増加							2	

<sup>a</sup>：対照群に対する変動方向。表中の値は有意な変動が見られた週を示す。

統計検定：Dunnett 型検定

症状及び変動	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
主群								
眼瞼閉鎖 減少 <sup>a</sup>					94	94	94	94
毛づくろい 増加	49			2, 76	83			3, 35, 75
減少					66	48, 66, 84	48, 66	48, 66
立ち上がり 増加	5, 13, 15, 27, 28, 33, 35, 54, 94	4, 13, 19, 43, 46, 51, 53, 56, 59	3, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 23, 25, 28, 33, 44, 49, 52, 54, 67, 98, 101	22, 25, 27, 28, 33, 54, 56	3, 22, 31, 36, 39, 40, 46, 49, 51, 55, 56, 61, 64, 74, 77, 79, 81	22, 26, 27, 31, 40, 41, 42, 46, 48, 51, 55, 56, 69, 70, 75, 77, 85, 88, 89, 90, 97	22, 46, 48, 51, 55, 56, 69, 74, 75, 78	3, 22, 23, 37, 56
減少	6, 73	6, 60	6	6	14, 17, 18, 103, 104	14, 19, 28, 103	1, 15, 29, 30, 34, 35	25, 29, 38, 60, 100, 103
呼吸 増加	83, 84	83, 84	83, 84	83, 84				
排尿 増加	5, 36, 89	98, 102		22				3, 97, 102
減少	70	7, 70	7, 70	70				

<sup>a</sup> : 対照群に対する変動方向。表中の値は有意な変動が見られた週を示す。

統計検定 : Dunnett 型検定。

主群及び衛星群の検体投与群において、スコアが有意に変動した観察項目がみられたが、このうち毛づくろい、立ち上がり姿勢及び排尿回数の変動については、投与用量と有意な変化の発生に関連性が認められないか、変動の方向が一定でないか、或いは散発的で持続性がなかったことから、検体投与とは関連のない偶発性の変化であると考えられた。また、主群において、雌の全投与群で 94 週に認められた眼瞼閉鎖の減少及び雄の全投与群で 83 及び 84 週に認められた呼吸状態の増加方向への変動は、投与群の動物が正常であったのに対し、対照群の数例の動

物が異常を示したために相対的に生じた見かけ上の変動であり、検体投与とは関連がなかった。

機能検査；衛星群について、各用量群雌雄 10 匹ずつの動物を対象に、投与 49 週時に機能検査を実施した。検査は以下の項目について行った。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

統計学的に有意な変動がみられた項目を下表に示す。

項目	カウント 時間 (分)	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
自発 運動量	30-40	4	↑47	17	19	38	131	52	46	87	148

表中の数値は10分あたりのカウント数。

統計検定：Dunnett検定又はDunnett型検定 ↑,  $p \leq 0.05$ 。

200 ppm群の雄において、30から40分の自発運動量の統計学的に有意な増加が認められたが、投与用量と関連する変化ではなく、検体投与による影響ではなかった。雄のその他の投与群及び雌の全投与群には、対照群に比較して有意に増減した機能検査項目はなかった。

体重変化：主群及び衛星群の全生存動物について、投与開始時（調製飼料の給餌開始直前、0 週）、投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、また投与 16 週から投与終了時（104 週時）までは 4 週に 1 回の頻度で体重を測定した。各用量群の群平均体重を各測定時に雌雄別、主群衛星群別に算出した。また全生存動物について、0 週からの体重増加量を各測定時に算出し、雌雄別、主群衛星群別に群平均体重増加量を求めた。

平均体重及び累積体重増加量に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値を次表に示す。

項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
平均体重 (g)	衛星群								
	9								↓93
	主群								
	52								↓94
	56								↓93
	60								↓93
	64								↓93
	68								↓92
	72								↓93
	76								↓91
	80								↓90
	84								↓92
	88								↓91
	96								↓92
	100								↓90
	104								↓90
累積体重増加量 (g)	衛星群								
	1			↓91					↓82
	7								↓87
	8								↓89
	9								↓86
	10								↓89
	主群								
	1						↓86	↓86	↓81
	2								↓90
	8								↓94
	24								↓93
	52								↓90
	56								↓89
	60								↓90
	64								↓89
	68								↓88
	72								↓89
	76								↓87
	80								↓86
	84								↓89
88								↓88	
100								↓86	
104								↓85	

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。  
 統計検定：Dunnnett検定又はDunnnett型検定 ↓、 $p \leq 0.05$ ; ↓↓、 $p \leq 0.01$ 。

20000 ppm 群の雌において、主群では投与 52~88 週及び投与 96~104 週の平均体重が有意に低い値（対照群の値の 90~94%）を示し、投与 1、2、8、24、52~88、100 及び 104 週に累積体重増加量の有意な低下が認められた。また、衛星群では、投与 9 週に平均体重が有意に低い値を示し、投与 1 及び 7~10 週に累積体重増加量の有意な低下が認められた。これらの変化は投与 52 週までは散発的であったものの、それ以降は持続的に認められ、検体による影響であると判断した。雌の摂餌量には明らかな増減がみられなかったことから、検体の体重に対する影響は直接的なものであると考えられた。

主群の 6000 及び 2000 ppm 群の雌、衛星群の 6000 ppm 群の雄では、投与 1 週に体重増加量の有意な低下が認められたものの、いずれも一時的なものであり、平均体重は対照群の値とほぼ同様に推移したことから、毒性学的意義のない変化であると判断した。

雌雄における上記以外の群の平均体重及び累積体重増加量は、対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量；主群及び衛星群の全ケージについて、投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、投与 16 週から投与終了時（104 週時）までは 4 週に 1 回の頻度で、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定した。

統計学的有意差のみられた群の投与週及び値を下表に示す。

群	週	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
主群	平均摂餌量 (g/rat/day)										
	2						14.4				↑15.2 (106)
	28	17.5				↑18.5 (106)					
	32	17.3				↑18.2 (105)					
	36	18.1				↑19.2 (106)					
	52	18.2				↑19.4 (107)					
	80						16.9		↓15.3 (91)		↓15.4 (91)
	総平均摂餌量 (g/rat/day)										
	0-104	18.4	18.3 (99)	18.7 (102)	18.7 (102)	19.1 (104)	15.4	15.5 (101)	15.1 (98)	15.1 (98)	15.2 (99)

( ) 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。  
統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓,  $p \leq 0.05$ ; ↑,  $p \leq 0.01$ 。

主群において、検体投与群の摂餌量には一時期に有意な増減が散見されたが、これらの群の全投与期間を通じた総平均摂餌量は対照群と同等であり、偶発的な変動であると考えられた。

衛星群において、雌雄の全投与群の摂餌量は、対照群の値と同様であった。

食餌効率；主群及び衛星群の全用量群について、投与開始後の13週間、各1週間の群平均体重増加量を対応する各週の群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。

その結果、主群、衛星群ともに用量群間で明らかな差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の主群における平均検体摂取量は以下のとおりであった。

(単位：mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
200	7.51	10.4
2000	74.2	102
6000	230	309
20000	781	1071

血液学的検査；以下に示す方法で各試験群の動物から採血し、血液学的検査を実施した。

また、血液塗抹標本を作製し、測定結果から、造血器系腫瘍の疑われる動物についてはその有無を確認するため、鏡検した。

採取時点 (週)	採取群	採取動物	血液採取方法
13	衛星群	全生存動物	頸静脈より採取
26			後大静脈より採取
52			後大静脈より採取
78	主群	各群各性 20 匹	頸静脈より採取
104			後大静脈より採取

各採取時点における検査項目を下表に示す。

採取時点(週)	検査項目
13、26、52、78、 104	ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]
52、104	プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

検査項目 (略号)。網赤血球数及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値。



さらに、52 週及び 104 週間投与終了後には、大腿骨髄から骨髓細胞を採取し、骨髓有核細胞数の測定及び塗抹標本の作製を行なった。しかし、骨髓の造血機能に対する検体の毒性は認められなかったため、骨髓塗抹標本を対象とした骨髓細胞形態検査は実施しなかった。

また、104 週間投与終了後の計画殺動物で血液学的検査に選択されなかった動物及び途中切迫殺動物から、尾端切断により血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。計画殺動物では、造血器系腫瘍を疑われた動物（胸腺、脾臓またはリンパ節において、肉眼的に腫大または腫瘍がみられた個体）及び途中切迫殺の動物について血液塗抹標本の鏡検を実施して下表の白血球百分率を求めた。

白血球百分率 [リンパ球 (L)、好中球 (N)、桿状核好中球 (St)、分葉核好中球 (Seg)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、その他 (UC) ]

検査項目 (略号)。

血液学的検査で投与群に認められた統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
MCV	52	95	96	↓93	95	99	101	102	100
白血球のディファレンシャルカウント									
N	52	118	98	114	156	82	77	96	↓68
M	78	79	79	96	88	↑136	114	114	121
LUC	104	100	80	100	120	100	100	↑150	100

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。

統計検定: Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ; ↑、 $p \leq 0.01$ 。

血液学的検査では、検体による造血器系腫瘍の発生増加を疑わせる変化はみられなかった。20000 ppm 群の雌で 52 週間投与後に好中球数 (N) が有意に減少したが、1 検査時期のみにみられた持続性のない変化であり、検体投与とは関連しない偶発性の変化であると考えた。その他の血液学的検査項目でみられた有意な変動は投与用量と関連するものではなく、検体投与とは無関係な変化であると考えられた。

血液生化学的検査: 13、26、52、78 及び 104 週間投与終了後に、血液学的検査に供した動物について血液生化学的検査を実施した。ただし、78 及び 104 週間投与終了後

の検査動物は原則として各時期の尿検査に用いた動物と同じ各群各性 10 匹とした。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)。

血液生化学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
ALT	78	88	110	81	100	80	↓58	115	76
GGTP	26	(0)	(0)	(0)	(0)	↑(0)	(0)	(0)	(0)
Creat	13	109	111	↑117	111	98	96	93	91
	52	108	103	108	↑110	96	91	96	98
BUN	13	101	106	100	96	94	92	87	↓84
Alb	78	102	99	101	104	103	107	107	↑113
	104	99	100	93	101	103	104	105	↑114
Glob	13	101	101	95	97	98	97	99	↓92
	26	101	101	97	97	97	95	99	↓93
	52	104	104	100	98	97	94	95	↓90
	78	92	101	95	92	102	↓85	↓80	↓82
A/G ratio	13	97	100	105	102	103	103	100	↑110
	26	99	101	103	103	103	105	101	↑111
	52	99	99	102	104	102	107	105	↑115
	78	110	98	105	113	100	↑125	↑134	↑136
TG	13	88	81	↓65	69	110	130	110	105
	26	100	126	79	82	118	↑157	96	114
	104	58	52	56	79	↑556	200	124	118
T. Bil	13	100	100	100	86	88	↓75	↓75	↓63
	26	100	100	100	86	89	↓67	↓67	↓67
	52	100	100	↓86	↓71	↓85	↓62	↓62	↓54
	78	70	↓60	↓60	↓60	77	↓54	↓69	↓62
	104	75	75	↓50	↓63	80	↓50	↓60	↓50
Ca	104	98	99	99	99	↑105	103	103	103

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、ただし GGTP は対照群の値が 0 であったため実測値 (U/L) をかっこを付して表示。

統計検定: Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ; ↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

20000 ppm 群の雌で、78 及び 104 週間投与後にアルブミン (Alb) の有意な増加が、13、26、52 及び 78 週間投与後にグロブリン (Glob) の有意な減少が認められ、これらの変化に伴うアルブミン/グロブリン比 (A/G ratio) の有意な増加が 13、26、52 及び 78 週間投与後にみられた。グロブリン (Glob) の有意な減少及びアルブミン/グロブリン比 (A/G ratio) の有意な増加は、78 週間投与後の雌の 6000 及び 2000 ppm 群にも観察された。血漿中アルブミン (Alb) の増加の原因としては脱水が知られているが、20000 ppm 群の雌では赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Ht) 増加など血液濃縮を示す変化は認められなかった。また、グロブリン (Glob) の減少は、大部分のグロブリン (Glob) が肝臓で生成されることから、20000 ppm 群の雌でみられた肝重量の増加と併せて、検体の肝臓への影響を示している可能性も考えられた。しかし、雌において血漿中の総蛋白 (TP) の減少は認められておらず、アルブミン (Alb) に関しては逆に増加していることから、肝臓での蛋白合成能の低下があったとは考え難く、これらの血漿蛋白の変動に毒性学的意義はないものと判断した。

総ビリルビン (T. Bil) の有意な減少が雄の 20000 及び 6000 ppm 群で 52 週以降の検査時期に、2000 ppm 群で 78 週間投与後に認められた。同様の変化は雌の 20000、6000 及び 2000 ppm 群で全検査時期に、200 ppm 群で 52 週間投与後にみられた。これらの変化は検体投与によって生じたものとみなされたが、総ビリルビン (T. Bil) の減少という所見に毒性学的意義はないものと考えた。

また、20000 ppm 群では、雄で 52 週間投与後にクレアチニン (Creat) の有意な増加がみられ、雌で 13 週間投与後に尿素窒素の有意な減少が認められたが、これらの変動はいずれも 1 検査時期のみにみられた持続性のない変化であったことから、検体投与とは関連しない偶発的なものであると判断した。

その他の血液生化学的検査項目でみられた有意な変動は、用量と関連しない検体投与とは無関係のものであった。

尿検査；投与13、26及び51週時に衛星群の全生存動物、投与77及び103週時に主群から各群各性10匹ずつを対象として下表に示す項目に関する尿検査を実施した。ただし、尿検査の結果に影響すると考えられる臨床症状（腫瘍や膀胱からの出血など）を示す個体は検査対象から除外した。

A： 尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン
B： 尿色、尿量、尿沈渣

A： 新鮮尿、B： 24 時間の蓄積尿。

統計学的に有意な変動のみられた検査項目について下表に纏める。

検査項目	検査週	グレード	投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
尿量 <sup>a)</sup>	51		100	↓77	83	93	93	100	71	80	85	73
ケトン体 <sup>b)</sup>	77	-	3	1	2	3	0	4	7	8	8	10
		±	4	8	3	2	8	3	2	1	2	0
		+	3	1	5	5	2	3	1	1	0	0
		有意差										↓
	103	-	5	3	2	3	5	4	9	8	9	9
		±	3	7	6	6	4	6	1	2	1	1
		+	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0
	有意差							↓		↓	↓	
pH <sup>b)</sup>	77	5.0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		6.5	1	1	2	0	0	1	0	0	0	0
		7.0	1	1	2	2	1	3	2	2	3	3
		7.5	2	5	2	4	4	2	3	7	6	4
		8.0	5	3	3	4	3	3	4	1	1	3
		8.5	1	0	1	0	2	0	1	0	0	0
		9.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有意差							↑			↑	

a) 表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

b) 表中の数値は所見を示した動物数。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓,  $p \leq 0.05$ ; ↓,  $p \leq 0.01$ 。

雌においてケトン体の有意な減少が投与77週時に20000 ppm群で、投与103週時に20000及び6000 ppm群で認められたが、この変化には毒性学的意義はないものと考えた。

雌の20000 ppm群では、投与77週時に尿pHの有意な増加がみられたが、1検査時期でのみ観察された持続性のない変化であり、検体投与とは関連しない偶発性の変化であると判断した。

その他に尿検査で認められた有意な変動は投与用量と関連するものではなく、検体投与とは無関係な変化であると考えられた。

眼科学的検査；馴化期間中に全動物について、投与52週時に衛星群の対照群と高用量群の全生存動物について、104週時に主群の対照群と高用量群の雌雄10匹ずつについて、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

その結果、検体投与との関連が疑われるような変化は認められなかった。

臓器重量；52 週間投与終了後に衛星群の全生存動物について、104 週間投与終了後に主群から各群雌雄 10 匹ずつについて、剖検時に以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、  
 卵巣（両側）、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

臓器		検査週	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
心臓	相対重量	104	104	100	↑113	↑113	104	108	127	↑123
肝臓	相対重量	52	95	102	102	↑107	99	107	105	↑116
		104	96	100	104	112	↑119	112	115	↑121
腎臓	絶対重量	104	95	101	106	113	↑118	108	107	109
	相対重量	104	98	98	113	↑117	118	114	119	↑126

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。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑,  $p \leq 0.05$  ; ↑↑,  $p \leq 0.01$ 。

20000 ppm群の雌雄で52週間投与後に肝臓の相対重量が、有意に増加した。さらに雌では、104週間投与後に肝臓の相対重量が有意に増加した。肝臓の病理組織学的検査では、20000 ppm群の雄の52及び104週間投与後の計画殺動物及び全動物で、小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度に有意な増加が認められたが、肝細胞傷害を示す所見の増加は観察されなかった。また血液生化学的検査において、20000 ppm群の雌雄では、肝機能障害を示唆する項目の変動は認められておらず、従って、20000 ppm群でみられた肝重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大は、検体投与に対する生体の適応変化であり、毒性学的意義はないものと判断した。

20000 ppm群の雌雄で104週間投与後に心臓及び腎臓の相対重量が有意に増加した。また6000 ppm群の雄で104週間投与後に心臓の相対重量が有意に増加した。心臓又は腎臓でみられた相対重量の増加は、先に実施されたラットにおける90日間試験においても、20000 ppm群の雌に認められていた。当該試験では検体の長期間投与により、雌だけでなく、雄にも同様の臓器重量の増加がみられた。従って、心臓及び腎臓は本検体の標的臓器であると考えられた。しかし、病理組織学的検査で

は、これらの臓器に検体投与の影響によると考えられる所見は観察されず、その毒性学的意義は不明であった。

その他の有意な変動は、用量と関連しない検体投与とは無関係のものであった。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫殺動物を含めた主群及び衛星群の全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

検体投与群において対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた病変を次表に示す。

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
52週計画殺 (衛星群)											
臓器	所見\検査動物数	12	12	10	11	12	12	12	12	11	12
皮膚	脱毛	0	0	2	1	2	6	↓0	2	2	3
死亡・切迫殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	13
皮膚	胼胝	2	↑4	↑12	↑9	↑6	4	4	3	3	1
	腫瘤	1	0	↑8	6	1	5	6	8	4	4
脾臓	腫大	1	1	7	4	1	1	↑5	3	2	0
膀胱	尿にて膨満	0	0	3	1	1	0	1	0	↑4	1
最終計画殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
皮膚	脱毛	3	8	5	8	9	20	15	↓8	15	↓12
	痂皮	6	↓1	↓0	2	↓1	3	2	2	0	0
	腫瘤	14	19	↓5	17	11	12	18	10	13	15
肺	斑/点	0	3	1	4	0	1	5	↑6	↑7	1
口腔	上顎切歯過長	0	1	1	0	1	4	↓0	1	2	0
肝臓	斑/点	9	↓3	8	7	11	4	5	6	3	3
全動物 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
外部所見	外陰部被毛の汚れ	5	↓0	8	4	3	3	4	4	3	4
皮膚	脱毛	3	9	9	↑11	↑10	26	23	↓15	20	19
	胼胝	32	40	40	↑42	39	20	17	17	16	12
	痂皮	7	↓1	↓1	3	↓1	3	4	3	1	2
肺	斑/点	0	↑5	4	↑6	1	1	6	6	↑8	2
子宮	腔拡張	-	-	-	-	-	3	7	1	3	↑10

表中の数値は病変を示した動物数。

統計検定：Fisherの直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

剖検の結果、主群の雄の死亡・切迫殺動物において、全投与群で皮膚の胼胝の発生頻度が有意に増加したが、雄の全動物では有意な増加は 6000 ppm 群でしかみられず、明らかな用量との関連が認められなかった。観察された胼胝はいずれも病理組織学的には臍部肉芽腫であり、対照群と投与群との間で組織像の違いもなかった。また、当研究所で同系統のラットを用いて実施した 2 年間の発がん性試験（計 3 試験）から得られた対照群の雄の胼胝の総発生頻度は、試験毎に 38/51、33/51 及び 33/51 であり、一方、当該試験の雄の全動物での胼胝の総発生頻度は 0、200、2000、6000 及び 20000 ppm 群でそれぞれ 32/51、40/51、40/51、42/51 及び 39/51 であった。背景データと比較して当該試験の対照群の発生頻度は、その範囲の下限に位置していた。従って当該試験においてみられた胼胝の増加は、対照群の発生頻度が低かったことによるものであり、検体投与とは関連がないと考えられた。

また、20000 及び 6000 ppm 群の雄では、全動物で皮膚の脱毛の総発生頻度が有意に増加した。脱毛部位は主に外陰部であった。これら肉眼病変部の病理組織学的検査の結果、大部分の脱毛部には組織学的異常が観察されず、脱毛に対応する皮膚の病理組織学的所見の発生頻度に増加はなかった。当該試験における脱毛の発生頻度は 0、200、2000、6000 及び 20000 ppm 群でそれぞれ 3/51、9/51、9/51、11/51 及び 10/51 であり、当研究所の背景データ（試験毎に 8/51、14/51 及び 9/51）と比較して明らかに当該試験の対照群の発生頻度は低かった。以上のことから、当該試験においてみられた脱毛の増加は、検体投与とは関連がないと判断した。

20000 ppm 群の雌では、全動物で子宮の腔拡張の総発生頻度が有意に増加した。これに対応する病理組織学的所見として内膜間質ポリープ、内腔あるいは子宮腺の腔拡張が観察されたが、それらの発生頻度には有意な増加はみられなかった。従って、子宮の腔拡張の発生頻度の増加は偶発的変化と判断した。

その他の有意な変動は、用量と関連しないか、あるいは発生頻度の減少であり、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

病理組織学的検査；以下の動物及び臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 主群ならびに衛星群の 0 及び 20000 ppm 群の全動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (2) 主群ならびに衛星群の 200、2000 及び 6000 ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (3) 衛星群の 200、2000 及び 6000 ppm 群の雄の計画殺動物から採取した肝臓及び主群の 200、2000 及び 6000 ppm 群の雌雄の計画殺動物から採取した心臓、肝臓及び腎臓、主群ならびに衛星群の 200、2000 及び 6000 ppm 群の計画殺

動物から採取した肉眼的異常部位

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、 胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片 側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、 食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻 腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上 体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巢（両側）、子宮（角部及び頸 部）、膝、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、 膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位
---

〔非腫瘍性病変〕

検体投与群において対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表1に示す。

表1 病理組織学的検査において統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
52週計画殺(衛星群)											
臓器	所見\検査動物数	12	12	10	11	12	12	0a	0a	0a	12
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑8	0	-	-	-	0
死亡・切迫殺(主群)											
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	13
前胃	粘膜下水腫	0	1	2	1	0	4	1	3	↓0	2
最終計画殺(主群)											
臓器	所見\検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑8	0	0	0	0	0
	変異肝細胞巢(好塩基性細胞)	19	↓10	18	16	19	6	5	4	4	8
全動物(主群)											
臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑8	0	0	0	0	0
	変異肝細胞巢(好塩基性細胞)	20	↓10	19	17	19	6	5	5	5	9

表中の数値は病変を示した動物数。統計検定：Fisherの直接確率計算法 ↓、 $p \leq 0.05$ ；↑、 $p \leq 0.01$ 。a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。



20000 ppm 群の雄では、52 及び 104 週間投与後の計画殺動物、全動物で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。この変化は臓器重量の項に詳述したように検体投与に対する生体の適応変化であり、毒性的意義はないものと判断した。

その他の有意な変化はいずれも用量と関連しないか、発生頻度の減少であり、毒性的に意味のある変化とは考えなかった。

〔腫瘍性病変〕

検体投与群において対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた腫瘍性病変を表 2 に、また全ての腫瘍性病変を表 3 に示す。

表 2 病理組織学的検査において統計学的有意差が認められた腫瘍性病変

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
最終計画殺 (主群)											
臓器	所見 \ 検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	4	2	0	2	1	2	1	3	↑ 8	2
全動物 (主群)											
臓器	所見 \ 検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	6	3	5	4	2	2	2	3	↑ 9	2

表中の数値は病変を示した動物数。統計検定: Fisher の直接確率計算法 ↑,  $p \leq 0.05$ 。

6000 ppm 群の雌では、104 週間投与後の最終計画殺動物及び全動物で悪性リンパ腫の発生頻度が有意に増加したが、投与用量と関連するものではなかった。雌のその他の群及び雄の全投与群には対照群と比較して発生頻度が有意に増減した所見はなかった。また、投与群で腫瘍発生のみられた臓器・組織の種類は対照群と同様で、腫瘍発生の早期化や稀な腫瘍の発生の増加もみられなかった。

以上のように、20000 ppm 群の雌において体重に、雌雄において心臓及び腎臓に対する検体の影響がみられた。また心臓に対する影響は 6000 ppm 群の雄でも観察された。従って、本試験条件下での Wistar Hannover 系 SPF ラットにおける検体の無毒性量 (NOAEL) は、雄は 2000 ppm (74.2 mg/kg/day)、雌は 6000 ppm (309 mg/kg/day) と判断した。また、雌雄のラットに対して 20000 ppm までの用量で 24 カ月間 (104 週間) 混餌経口投与を行っても、本検体は発がん性を示さないと結論された。

表3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
52 週計画殺 (衛星群)											
臓器	所見\検査動物数	12	12	10	11	12	12	12	12	11	12
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	12	0a	0a	0a	12	12	0a	0a	0a	12
小腸	腺癌 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	12	0a	0a	0a	12	12	1a	1a	1a	12
下垂体	前葉腺腫 (B)	0	-	-	-	0	1	0	1	0	0
死亡・切迫殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	13
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	2	1	5	2	1	0	1	0	1	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	単核細胞性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	13
乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	5	2	5	3	1

表中の数値は病変を示した動物数。(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍。

a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定：Fisherの直接確率計算法(有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)														
		雄					雌									
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000					
死亡・切迫殺 (主群)																
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	13					
リンパ節	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0					
肺	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0					
心臓	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
小腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0					
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
大腸	平滑筋腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0					
肝臓	胆管癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
膵臓	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0					
	腺房島細胞混合腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
腎臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
精囊	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	/									
子宮角	腺癌 (M)											0	1	0	1	1
	内膜間質ポリープ (B)											1	0	2	0	2
子宮頸部	悪性神経鞘腫 (M)											0	0	1	0	0
下垂体	前葉腺腫 (B)						4	2	3	5	4	9	6	12	11	11
	前葉腺癌 (M)	1	0	1	0	0	2	0	1	0	1					
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	12					
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0					
	C細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0					
	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1					
	ろ胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					

表中の数値は病変を示した動物数。(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍。  
統計検定：Fisherの直接確率計算法(有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
死亡・切迫殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	11	5	17	13	8	14	11	16	14	13
副腎	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
大脳	星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性細網症 (M)	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0
脊髄	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	3a	1a
腹腔	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	0	-	-	-	-	-	1	0
最終計画殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	4	2	0	2	1	2	1	3	↑8	2
	単核細胞性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	39a	30a	37a	43	37	24a	20a	23a	38
皮膚	扁平上皮癌 (M)	3	2	0	1	3	3	0	0	1	0
	角化棘細胞腫 (B)	4	5	2	1	2	0	0	0	0	0
	毛包上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮脂腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腫 (B)	1	6	2	4	4	0	1	1	0	0
	脂肪腫 (B)	2	0	0	2	1	1	0	1	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	1a	1a	42	37	22a	17a	18a	38
乳腺	腺腫 (B)	1	-	1	0	0	2	1	0	0	3
	腺癌 (M)	0	-	0	0	0	3	1	2	3	2
	線維腺腫 (B)	0	-	0	0	1	9	15	7	11	8

表中の数値は病変を示した動物数。(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍。

a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定：Fisherの直接確率計算法 ↑、 $p \leq 0.05$ 。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
最終計画殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	40	3a	1a	1a	43	37	1a	0a	2a	38
脾臓	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	3a	1a	3a	43	37	2a	5a	10a	38
胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	4a	0a	7a	43	37	4a	2a	0a	38
リンパ節	血管肉腫 (M)	2	0	-	0	2	0	0	0	-	1
	組織球性肉腫 (M)	0	0	-	0	0	0	0	1	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	0a	43	37	0a	0a	0a	38
筋肉	血管肉腫 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	3a	1a	4a	43	37	5a	6a	8a	38
肺	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
心臓	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
舌	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	1	-	0	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	0a	43	37	0a	0a	0a	38
前胃	乳頭腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	0a	43	37	3a	0a	0a	38
小腸	平滑筋腫 (B)	0	-	-	-	0	0	2	-	-	1
	平滑筋肉腫 (M)	1	-	-	-	0	1	0	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	1a	43	37	0a	0a	0a	38
大腸	血管肉腫 (M)	1	-	-	0	0	0	-	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2	3	1	1	2	0	0	1	1	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
最終計画殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	0a	43	37	0a	1a	0a	38
膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	-	-	-	1	1	-	1	-	0
	島細胞癌 (M)	1	-	-	-	0	1	-	0	-	0
	腺房細胞腺腫 (B)	0	-	-	-	0	1	-	0	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	46	34	38	43	37	40	35	37	38
腎臓	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	4a	2a	4a	43	/				
精巣	間細胞腫 (B)	1	2	0	0	2					
	精巣網腺癌 (M)	0	0	0	0	1					
	悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	0					
臓器	所見\検査動物数	/					37	2a	1a	2a	38
卵巢	嚢胞状腺腫 (B)						0	0	0	1	0
	顆粒膜細胞腫 (B)						1	1	0	1	0
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)						1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	/					37	9a	1a	5a	38
子宮角	腺腫 (B)						1	0	0	1	0
	腺癌 (M)						1	0	0	0	0
	内膜間質ポリープ (B)						2	1	1	4	6
臓器	所見\検査動物数	40	7a	6a	10a	43	37	30a	27a	26a	38
下垂体	前葉腺腫 (B)	3	3	4	6	6	16	16	18	19	13
	前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	1a
松果体	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
最終計画殺 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	40	4a	2a	4a	43	37	2a	2a	2a	38
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	1	1	0	3	2	3	1	0	2	1
	C細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫 (B)	5	1	0	2	3	0	0	0	0	0
	ろ胞細胞癌 (M)	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	1a	0a	42	36	0a	0a	0a	38
上皮小体	腺腫 (B)	0	-	1	-	0	0	-	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	1a	43	37	1a	1a	0a	38
副腎	皮質腺腫 (B)	0	-	-	0	0	1	1	0	-	0
	褐色細胞腫 (B)	1	-	-	1	0	1	0	0	-	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	-	-	0	0	1	0	0	-	0
	神経節細胞腫 (B)	0	-	-	0	1	0	0	0	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	2a	1a	1a	43	37	0a	1a	0a	38
大脳	悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	-	0	-	1
	顆粒細胞腫 (B)	0	1	1	1	0	0	-	1	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	3a	0a	1a	43	37	1a	1a	0a	38
眼	悪性無色素性黒色腫 (M)	0	1	-	0	0	0	0	0	-	0
臓器	所見\検査動物数	40	0a	0a	0a	43	37	0a	0a	0a	38
ハタゲ腺	腺腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
シヨバル腺	腺腫 (B)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
全動物 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
全身性 腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	6	3	5	4	2	2	2	3	↑9	2
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	単核細胞性 白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	44b	47b	50b	51	51	35b	36b	37b	51
皮膚	扁平上皮癌 (M)	3	2	1	1	3	3	1	0	1	1
	角化棘細胞腫 (B)	4	5	2	1	2	0	0	0	0	0
	毛包上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮脂腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腫 (B)	1	6	3	4	4	0	1	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	2	0	0	2	1	1	0	1	0	1
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性 組織球腫 (M)	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	50	5b	17b	14b	50	51	33b	33b	32b	51
乳腺	腺腫 (B)	1	0	1	0	0	2	2	2	0	3
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	5	3	2	3	3
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	14	17	12	14	9
臓器	所見\検査動物数	51	8b	18b	14b	51	51	12b	16b	16b	51
脾臓	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	8b	18b	16b	51	51	13b	21b	24b	51
胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 ↑、 $p \leq 0.05$ 。



表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
全動物 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	51	9b	17b	20b	51	51	15b	18b	14b	51
リンパ節	血管肉腫 (M)	2	0	1	1	2	1	0	0	0	1
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	13b	51	51	11b	16b	14b	51
筋肉	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	8b	18b	17b	51	51	16b	22b	22b	51
肺	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
心臓	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
舌	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	1	-	0	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	13b	51	51	11b	16b	14b	51
前胃	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	13b	51	51	14b	16b	14b	51
小腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	3	0	0	1
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	14b	51	51	11b	16b	14b	51
大腸	平滑筋腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
肝臓	胆管癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	2	3	1	1	2	0	0	1	1	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍。

a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b：最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定：Fisherの直接確率計算法(有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)																			
		雄					雌														
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000										
全動物 (主群)																					
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	13b	51	51	11b	17b	14b	51										
膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0										
	島細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0										
	腺房島細胞 混合腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0										
	腺房細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0										
臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51										
腎臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0										
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0										
	腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0										
臓器	所見\検査動物数	51	9b	19b	17b	51	/														
精巣	間細胞腫 (B)	1	2	0	0	2															
	精巣網膜癌 (M)	0	0	0	0	1															
	悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	0															
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	14b	51															
精囊	腺癌 (M)	0	0	1	0	0															
臓器	所見\検査動物数	/										51	13b	17b	16b	51					
卵巢	嚢胞状腺腫 (B)											0	0	0	1	0					
	顆粒膜細胞腫 (B)											1	1	0	1	0					
	悪性顆粒膜 細胞腫 (M)											1	0	0	0	0					
臓器	所見\検査動物数						/					51	20b	17b	19b	51					
子宮角	腺腫 (B)											1	0	0	1	0					
	腺癌 (M)											1	1	0	1	1					
	内膜間質 ポリープ (B)											3	1	3	4	8					
臓器	所見\検査動物数											/					51	12b	17b	14b	51
子宮頸部	悪性神経鞘腫 (M)																0	0	1	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
全動物 (主群)											
臓器	所見\検査動物数	51	12b	23b	23b	51	51	41b	43b	40b	51
下垂体	前葉腺腫 (B)	7	5	7	11	10	25	22	30	30	24
	前葉腺癌 (M)	1	0	1	0	1	2	0	1	0	2
	中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	1a
松果体	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
臓器	所見\検査動物数	51	9b	19b	17b	51	51	13b	18b	16b	50
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	1	1	0	3	2	3	2	1	2	1
	C細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫 (B)	6	1	0	2	3	0	1	0	0	1
	ろ胞細胞癌 (M)	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	5b	18b	13b	50	49	11b	15b	14b	50
上皮小体	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	14b	51	51	12b	17b	14b	51
副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	7b	18b	14b	51	51	11b	17b	14b	51
大脳	星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性細網症 (M)	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変（続き）

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
全動物（主群）											
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	13b	51	51	11b	16b	14b	51
脊髄	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	5a	1a
腹腔	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	0	-	-	-	-	-	1	0
全動物（主群）											
臓器	所見\検査動物数	51	8b	17b	14b	51	51	12b	17b	13b	51
眼	悪性無色素性 黒色腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	51	5b	17b	13b	51	51	11b	16b	13b	51
ハタゲ腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
シヨバル腺	腺腫 (B)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
合計（主群）											
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
腫瘍数	良性	29	25	21	27	32	54	51	55	54	56
	悪性	19	11	15	18	18	20	10	11	16	14
腫瘍総数		48	36	36	45	50	74	61	66	70	70
拒腫瘍動物数	良性	23	20	16	19	23	39	39	39	37	39
	悪性	19	8	14	15	14	18	10	10	15	13
拒腫瘍動物総数		32	28	30	34	37	57	49	49	52	52

表中の数値は病変を示した動物数。(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍。

a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b：最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定：Fisher の直接確率計算法（有意差なし）。

(2) プロピリスルフロンのマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 7-2)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：ICR 系 SPF (CrIj:CD1 [ICR]) マウス、

主群：1 群雌雄各 56 匹、衛星群：1 群雌雄各 12 匹

投与開始時週齢：5 週齢

投与開始時体重：雄 28.0～35.7 g、雌 22.8～28.6 g

投与期間：主群：78 週間（雄 2006 年 1 月 16 日～2007 年 7 月 17 日、雌 2006 年 1 月 24 日～2007 年 7 月 24 日）

衛星群：52 週間（雄 2006 年 1 月 16 日～2007 年 1 月 15 日、雌 2006 年 1 月 24 日～2007 年 1 月 23 日）

投与方法：検体を 0、70、700 及び 7000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 1 群各 56 匹（主群）及び 12 匹（衛星群）のマウスにそれぞれ 78 週間又は 52 週間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、試験期間中は 4 週に 1 回の頻度で調製した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率：全動物についてその生死を毎日観察した。

投与期間中死亡例数に統計学的に有意差のみられた 63 週～72 週（主群）及び最終投与週である 52 週（衛星群）、78 週（主群）時における動物の死亡数を次表に示す。

検査週	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	70	700	7000	0	70	700	7000
衛星群								
52	0/12	1/12	2/12	1/12	0/12	0/12	1/12	0/12
主群								
63	6/56	4/56	↑ 15/56	11/56	6/56	8/56	4/56	8/56
64	7/56	5/56	↑ 17/56	11/56	6/56	8/56	4/56	8/56
65	7/56	6/56	↑ 17/56	11/56	6/56	8/56	4/56	8/56
66	8/56	6/56	↑ 17/56	12/56	7/56	10/56	4/56	8/56
67	8/56	6/56	↑ 18/56	12/56	7/56	10/56	5/56	8/56
68	10/56	6/56	↑ 19/56	13/56	7/56	10/56	6/56	8/56
69	10/56	6/56	↑ 20/56	13/56	8/56	10/56	7/56	8/56
70	10/56	7/56	↑ 20/56	14/56	9/56	10/56	8/56	8/56
71	10/56	8/56	↑ 20/56	15/56	11/56	11/56	9/56	9/56
72	11/56	8/56	↑ 21/56	16/56	11/56	11/56	9/56	9/56
78	16/56	13/56	23/56	19/56	12/56	13/56	9/56	12/56

表中数値は発生数/検査動物数。

統計検定：主群：生命表解析、衛星群：Fisherの直接確率計算法、↑  $p \leq 0.05$ 。

主群の雄の 700 ppm 群で 63~72 週時の死亡率が対照群と比較して統計学的に有意に高かった。しかし、この変動は投与量と関連せず、検体投与に基づく変化ではなかった。主群の雌及び衛星群の雌雄では、死亡率の有意な変動は認められなかった。

一般状態の観察：全生存動物について毎日一般状態の観察を実施し、毎週 1 回腫瘍の触診及び以下の項目についての観察を実施した。

ケージ内：	興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）
ハンドリング：	取り扱い難さ（刺激に対する反応の変化を含む）、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膾などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）
ケージ外：	跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

( )：説明あるいは例。

対照群に比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた臨床症状を次表に示す。

部位及び症状		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
衛星群									
部位	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
被毛	脱毛	4	↓0	5	3	1	↑6	3	3
主群									
部位	所見/検査動物数	56	56	56	56	56	56	56	56
皮膚	腫脹	11	8	↓4	↓4	5	3	4	5
	腫瘍	8	↓1	4	↓2	12	9	12	6
陰茎	突出	0	4	↑5	3	-	-	-	-

表中数値は発生動物数。

統計検定：Fisher の直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$ 。

主群及び衛星群の検体投与群において、対照群に比較して発生頻度が有意に変動した所見が認められたが、それらは投与量との関連が無いが、投与量との関連がみられる場合でも、偶発的に対照群より発生が少なかったとみなされるものであった。

体重変化：主群及び衛星群の全生存動物について、投与開始時（給餌開始直前、0 週）、投与1週から13週までは毎週1回、また投与16週から76週までは4週に1回及び投与終了時（78 週時）に体重を測定した。主群衛星群別に各投与群の雌雄別群平均体重を測定週ごとに算出した。また全動物について、0 週からの体重増加量（累積体重増加量）を各測定時に算出し、主群及び衛星群別に群平均体重増加量を求めた。

統計学的有意差がみられた投与週の累積体重増加量及び対応する平均体重を次表に示す。

検査週	投与量 (ppm)											
	体重						累積体重増加量					
	雄			雌			雄			雌		
	70	700	7000	70	700	7000	70	700	7000	70	700	7000
衛星群												
5	96						↓ 82					
6	95						↓ 83					
7	94						↓ 78					
8	93						↓ 76					
10	93						↓ 77					
13	92						↓ 78					
16	91						↓ 75					
主群												
1			102						↑ 131			
2			102						↑ 116			
5			102						↑ 112			
6			103						↑ 114			

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。  
 統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

主群では、雄の 7000 ppm 群の 1、2、5、6 週時の各時点における累積体重増加量が統計学的に有意に高かったが、それらの時期においても同群の平均体重には有意な増加は観察されず、検体投与に基づく変化とは考えられなかった。

衛星群では、雄の 70 ppm 群の 5～8、10、13、16 週時の各時点における累積体重増加量が統計学的に有意に低かった。しかし、これらの変動は投与量と関連せず、検体投与に基づく変化ではなかった。

摂餌量；主群及び衛星群の全ケージについて、投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、投与 16 週からは 4 週間に 1 回の頻度で、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定した。  
 統計学的有意差のみられた群の投与週及び値を次表に示す。



群	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
衛星群	平均摂餌量 (g/mouse/day)								
	8					5.5		↓ 4.5 (82)	
	総平均摂餌量 (g/mouse/day)								
	0-52	5.4	5.1 (94)	5.2 (96)	5.3 (98)	4.9	4.7 (96)	4.7 (96)	5.0 (102)
主群	平均摂餌量 (g/mouse/day)								
	3					4.7	↓ 4.2 (89)		
	5					4.7	↓ 4.2 (89)		
	12					4.6			↑ 5.1 (111)
	16					4.3		↑ 5.0 (116)	
	20					5.0	↓ 4.3 (86)		
	28	5.0			↑ 5.4 (108)				
	32	5.2			↑ 5.5 (106)				
	36	5.3			↑ 5.7 (108)				
	40					4.3		↑ 4.9 (114)	↑ 4.8 (112)
	68					4.2			↑ 4.8 (114)
	総平均摂餌量 (g/mouse/day)								
0-76	5.1	5.1 (100)	5.2 (102)	5.3 (104)	4.6	4.4 (96)	4.6 (100)	4.7 (102)	

( ) 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。  
 統計検定 : Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ; ↑↓、 $p \leq 0.01$ 。

摂餌量において、主群及び衛星群の各投与群に統計学的に有意な変動が認められた週が散在したが、それらの群においても全投与期間を通じた総平均摂餌量は対照群とほぼ同等であり、検体に基づく変化では無いと考えられた。

食餌効率 ; 主群及び衛星群の全投与群について、投与開始後の 13 週間における 1 週間ごとの群平均体重増加量を対応する各週の群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。

その結果、主群、衛星群ともに投与群間で明らかな差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の主群における平均検体摂取量は以下のとおりであった。

(単位：mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
70	7.38	6.68
700	75.3	68.4
7000	761	693

血液学的検査；52週間投与後の衛星群の全生存動物及び78週間投与後の主群の全生存動物の後大静脈より採血した。各血液サンプルの血液学的検査を実施し、血液塗抹標本を作製した。各採取時点における検査項目を下表に示す。

白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

検査項目 (略号)、ディファレンシャルカウントは絶対値。

また、投与期間中の切迫殺動物 (衛星群及び主群) については、尾端切断により血液を得て塗抹標本を作成した。全ての標本を検鏡し、下表の白血球百分率を求めた。

白血球百分率 [リンパ球 (L)、桿状核好中球 (St)、分葉核好中球 (Seg)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、その他 (UC)]

検査項目 (略号)。

血液学的検査で統計学的有意差の認められた投与群及び項目を下表に示す。

群	検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			70	700	7000	70	700	7000
衛星群	白血球のディファレンシャルカウント							
	M	52	156	↑ 178	144	130	110	90

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。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑、 $p \leq 0.05$ 。

52週間投与後の検査では700 ppm群の雄に統計学的に有意な単球 (M) の増加が認められた。しかし、この変動は投与量と関連しておらず、偶発所見であった。

78 週間投与後の検査では、雌雄のいずれの投与群においても白血球数 (WBC) 及び白血球ディファレンシャルカウントに有意な変動は認められなかった。また、血液塗抹標本を鏡検した結果においても、血球由来腫瘍細胞を有する動物の数の検体投与に基づく増加は認められなかった。

臓器重量：52 週間投与終了後に衛星群の全生存動物について、78 週間投与終了後には主群の生存動物の中から選んだ各群雌雄 10 匹ずつについて、剖検時に以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、心臓、肝臓 (胆のうを含む)、腎臓 (両側)、脾臓、副腎 (両側)、精巢 (両側)、精巢上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

臓器		検査週	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			70	700	7000	70	700	7000
肝臓	絶対重量	52	108	93	101	105	99	↑120
	相対重量		116	99	97	100	100	112
	絶対重量	78	114	108	98	97	112	119
	相対重量		109	114	96	103	99	↑120
脳	絶対重量	52	100	101	103	98	↓95	97
	相対重量		107	106	99	94	96	93

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。  
統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$ 。

7000 ppm 群の雌の 52 週間投与後の肝臓絶対重量及び 78 週間投与後の肝臓相対重量に、統計学的に有意な増加が観察された。このうち、52 週間投与後のものは絶対重量のみでの変動であり、偶発所見と考えられた。また、78 週間投与後の相対重量の増加については、雌のみに発生した軽度な変化であったこと、同群の肝臓に投与に起因するとみなされる病理組織学的変化が観察されていないこと、以前実施した 2 週間投与試験や 90 日間投与試験では、当該試験と同じ 7000 ppm を混餌投与したにもかかわらず肝臓重量に変動は観察されなかったことを考えると、少なくとも毒性学的意義はなく、偶発所見である可能性もあると考えられた。

700 ppm 群の雌の 52 週間投与後の脳絶対重量は統計学的に有意に低かったが、これは投与量と関連する変動ではなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡・切迫殺動物を含めた主群及び衛星群の全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

検体投与群において対照群に比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた病変を下表に示す。

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
52 週計画殺 (衛星群)									
臓器	所見/検査動物数	12	11	10	11	12	12	11	12
皮膚	脱毛	2	0	3	2	1	↑6	3	3
死亡・切迫殺 (主群)									
臓器	所見/検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
外部所見	外陰部 被毛汚れ	9	5	13	12	0	3	3	↑6
	触毛脱毛	0	0	1	0	7	4	3	↓1
皮膚	腫瘤	3	0	1	1	6	↓1	1	↓0
肺	腫瘤	5	1	↓1	1	2	4	1	0
最終計画殺 (主群)									
臓器	所見/検査動物数	39	43	33	37	44	43	47	44
腎臓	のう胞	10	8	9	↓2	3	2	3	2
全動物 (主群)									
臓器	所見/検査動物数	56	56	56	56	56	56	56	56
外部所見	外陰部 被毛汚れ	14	9	16	17	0	3	3	↑6
	触毛脱毛	1	0	1	0	22	19	14	↓11
皮膚	腫瘤	3	0	2	1	11	↓3	7	5
腎臓	のう胞	11	8	9	↓3	3	2	5	2
陰茎	突出	0	3	↑5	3	-	-	-	-

表中の数値は病変を示した動物数。

統計検定：Fisher の直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↑、 $p \leq 0.01$ 。

剖検の結果、主群の 7000 ppm 群の雌において、外陰部被毛の汚れの発生頻度が死亡・切迫殺動物で統計学的に有意に増加し、これにより全動物にも有意な増加がみられた [0、70、700、7000 ppm 群：それぞれ 0/56 (0.0%)、3/56 (5.4%)、3/56 (5.4%)、6/56 (10.7%)]。しかし、同群における総発生頻度の増加の程度は背景値 [8 試験から採取、平均発生率 5.7% (24/420)、発生率範囲 1.9% (1/52)～12.5% (7/56)] と比較しても軽度であった上に、同変化を有する 7000 ppm 群の各雌動物に観察された病理組織学的所見を相互に比べても外陰部被毛の汚れの発生に関わったとみられる共通の変化は見出されなかったことから、外陰部被毛の汚れの発生の増加は偶発的なものと考えられた。

その他の変動は投与量と関連しないか、投与量との関連がみられる場合でも、偶発的に対照群より発生が少なかったとみなされるものであった。

病理組織学的検査；衛星群及び主群について、以下に示す動物及び臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0 及び 7000 ppm 群の全動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (2) 70 及び 700 ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (3) 70 及び 700 ppm 群の計画殺動物から採取した肉眼的異常部位

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部の相当部）、肉眼的異常部位
---

衛星群の死亡・切迫殺動物の病理組織学的検査データは、発生頻度の集計には用いなかった。

[非腫瘍性病変]

検体投与群において対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表1に示す。

表1 病理組織学的検査において統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
全動物（主群）									
臓器	所見/検査動物数	56	26a	34a	56	56	16a	13a	56
腎臓	皮質のう胞	14	8	9	↓6	5	2	5	5

表中の数値は病変を示した動物数。

a：最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定：Fisherの直接確率計算法 ↓、 $p \leq 0.05$ 。

主群の7000 ppm群の雄で、腎臓の皮質のう胞の全動物における発生頻度が有意に

低下した。しかし、のう胞形性に関連したとみられる他の病変の発生は同群の腎臓に認められず、皮質のう胞の発生頻度の有意な減少は偶発的所見とみなされた。

その他には、検体投与に関連する変化は認められなかった。

〔腫瘍性病変〕

検体投与群において、対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた腫瘍性病変、及び有意差はないものの発生頻度に増加傾向が認められた腫瘍性病変を表2に示す。また全ての腫瘍性病変を表3に示す。

表2 病理組織学的検査において統計学的有意差及び増加傾向の認められた腫瘍性病変

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
52週計画殺(衛星群)									
臓器	所見/検査動物数	12	1a	3a	11	12	1a	2a	12
肺	腺腫	1	1	2	1	1	1	2	1
死亡・切迫殺(主群)									
臓器	所見/検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
肝臓	肝細胞腺腫	3	↑7	5	7	0	0	0	0
臓器	所見/検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
肺	腺腫	4	1	1	1	0	0	0	0
最終計画殺(主群)									
臓器	所見/検査動物数	39	12a	8a	37	44	4a	12a	44
肺	腺腫	2	9	5	7	7	4	7	3
全動物(主群)									
臓器	所見/検査動物数	56	25b	31b	56	56	17b	21b	56
肺	腺腫	6	10	6	8	7	4	7	3

表中の数値は病変を示した動物数。

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b: 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定: Fisherの直接確率計算法 ↑、 $p \leq 0.05$ 。

主群の70 ppm群の雄で、死亡・切迫殺における肝細胞腺腫の発生頻度に統計学的に有意な増加が認められた。しかし、この変動と投与量との間に関連性はなく、偶発所見とみなされた。

また、主群の 7000 ppm 群の雄で、最終計画殺における肺腺腫の発生頻度に有意ではないが増加傾向が認められた [0, 7000 ppm 群での頻度: それぞれ、2/39 (5.1%)、7/37 (18.9%)]。しかし、この発生頻度は背景値 [8 試験から採取、平均発生率 19.4% (52/268)、発生率範囲 11.1% (4/36)~43.8% (14/32)] の範囲内にあり、また、主群の全供試動物での肺腺腫発生頻度を比較した場合には、対照群との間にほとんど差は認められなかったことから、この増加傾向は、同病変を持つ動物が 7000 ppm よりも対照群において偶発的に先に (投与期間中に) 死亡したために生じた見かけ上の所見であり、検体投与による発生増加ではないと考えられた。

その他には、投与との関連が疑われる特殊な腫瘍性病変の発生、特定の腫瘍性病変の多発化、自然発生性腫瘍性病変の発生の早期化は観察されなかった。

以上のように、いずれの投与群においても毒性学的に意義のある所見は観察されなかった。従って、本試験条件下での ICR 系 SPF マウスにおける本検体の無毒性量 (NOAEL) を、雄は 7000 ppm (761 mg/kg/day)、雌は 7000 ppm (693 mg/kg/day) と判断した。

また、雌雄マウスに対して 7000 ppm までの用量で 18 ヶ月間 (78 週間) 混餌経口投与を行なっても、本検体は発がん性を示さないと結論された。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変

臓器及び病変		投与量 (ppm)											
		雄				雌							
		0	70	700	7000	0	70	700	7000				
52 週計画殺 (衛星群)													
臓器	所見 \ 検査動物数	12	11	10	11	12	12	11	12				
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0				
臓器	所見 \ 検査動物数	12	1a	3a	11	12	7a	3a	12				
皮膚	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0				
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0				
臓器	所見 \ 検査動物数	12	1a	3a	11	12	1a	2a	12				
肺	腺腫 (B)	1	1	2	1	1	1	2	1				
	腺癌 (M)	0	0	1	2	0	0	0	0				
臓器	所見 \ 検査動物数	12	2a	2a	11	12	0a	0a	12				
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	3	1	0	1	0	-	-	0				
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	-	-	0				
臓器	所見 \ 検査動物数	12	1a	0a	11	12	0a	0a	12				
膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	-	1	0	-	-	0				
	間葉腫 (B)	0	0	-	1	0	-	-	0				
臓器	所見 \ 検査動物数	12	0a	0a	11	/							
精巣上体	血管肉腫 (M)	0	-	-	1								
臓器	所見 \ 検査動物数									12	0a	0a	12
子宮	血管肉腫 (M)									0	-	-	1
頸部	組織球性肉腫 (M)					1	-	-	0				
臓器	所見 \ 検査動物数	0a	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a				
腹腔	横紋筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-				
死亡・切迫殺 (主群)													
臓器	所見 \ 検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12				
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	2	1	1	1	6	5	4	4				
臓器	所見 \ 検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12				
皮膚	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0				
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0				
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	1	0	0	1	0				

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。



表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
死亡・切迫殺 (主群)									
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
乳腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	3	1	1	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
脾臓	血管肉腫 (M)	1	1	0	2	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
肺	腺腫 (B)	4	1	1	1	0	0	0	0
	腺癌 (M)	2	1	1	1	0	2	1	0
臓器	所見\検査動物数	1a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
歯	歯芽腫 (B)	1	-	-	0	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
前胃	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
小腸	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
大腸	腺癌 (M)	1	0	0	2	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
肝臓	胆管癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	3	↑7	5	7	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	1	2	4	3	0	0	0	1
	血管肉腫 (M)	1	1	2	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
甲状腺	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	/				12	13	9	12
卵巢	悪性顆粒膜細胞腫 (M)					0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (M)					1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数					12	13	9	12
子宮頸部	組織球形肉腫 (M)	1	0	0	0				

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 ↑, p<0.05。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
死亡・切迫殺 (主群)									
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
大脳	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	17	13	23	19	12	13	9	12
ハーダー腺	腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	1a	0a	1a	0a	1a	1a	1a	0a
腹腔	悪性血管周皮腫 (M)	1	-	0	-	0	0	0	-
	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	-
最終計画殺 (主群)									
臓器	所見\検査動物数	39	43	33	37	44	43	47	44
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	2	7	8	4	10
臓器	所見\検査動物数	39	12a	5a	37	44	25a	24a	44
皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性血管周皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	1
臓器	所見\検査動物数	39	0a	0a	37	44	1a	2a	44
乳腺	腺扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	2	1
臓器	所見\検査動物数	39	0a	0a	37	44	0a	0a	44
骨髄	血管肉腫 (M)	1	-	-	0	0	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	39	3a	3a	37	44	9a	5a	44
脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	2	0	2	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	39	0a	0a	37	44	3a	2a	44
リンパ節	血管腫 (B)	0	-	-	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	-	-	1	2	0	0	2

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
最終計画殺 (主群)									
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	1a	0a	44
骨	骨腫 (B)	1	-	-	0	0	0	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	0a	0a	44
鼻腔	腺腫 (B)	1	-	-	0	0	-	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	12a	8a	37	44	4a	12a	44
肺	腺腫 (B)	2	9	5	7	7	4	7	3
	腺癌 (M)	2	3	4	4	1	1	5	3
臓器	所見 \ 検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	1a	0a	0a
舌	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	1	-	-
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	0a	0a	44
唾液腺	腺癌 (M)	0	-	-	0	1	-	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	0a	0a	44
前胃	乳頭腫 (B)	0	-	-	0	2	-	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	1a	0a	44
小腸	腺癌 (M)	0	-	-	0	0	1	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	0a	0a	44
大腸	腺癌 (M)	0	-	-	0	1	-	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	18a	18a	37	44	5a	8a	44
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	15	13	12	8	1	1	2	1
	肝細胞癌 (M)	2	3	1	1	0	1	0	2
	血管肉腫 (M)	4	1	3	1	1	0	1	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	0a	0a	37	44	0a	0a	44
脾臓	島細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	0	-	-	1
臓器	所見 \ 検査動物数	39	13a	11a	37	44	3a	4a	44
腎臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	4a	2a	37	44	1a	0a	44
膀胱	血管腫 (B)	2	0	0	0	0	0	-	0
臓器	所見 \ 検査動物数	39	6a	2a	37	/			
精巣	間細胞腫 (B)	0	1	0	1				
	血管腫 (B)	1	0	0	0				

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)																							
		雄				雌																			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000																
最終計画殺 (主群)																									
臓器	所見\検査動物数	39	3a	0a	37	/																			
精巣上体	間細胞腫 (B)	1	0	-	0																				
臓器	所見\検査動物数	/								44	27a	22a	44												
卵巢	セルトリ細胞腫 (B)									1	0	0	0												
臓器	所見\検査動物数									/				44	16a	11a	44								
子宮角	平滑筋肉腫 (M)													1	3	0	0								
	内膜間質肉腫 (M)													0	0	0	1								
	血管肉腫 (M)													0	0	0	1								
	組織球性肉腫 (M)													0	1	0	0								
臓器	所見\検査動物数													/				44	2a	1a	44				
子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)																	0	1	0	0				
	内膜間質ポリープ (B)																	0	0	0	1				
	組織球性肉腫 (M)																	1	1	1	0				
臓器	所見\検査動物数																	39	0a	0a	37	44	5a	4a	44
下垂体	前葉腺腫 (B)																	0	-		0	1	2	1	0
臓器	所見\検査動物数																	39	0a	2a	37	44	6a	4a	44
眼球	毛様体腺腫 (B)					1	-	0	0									0	0	0	0				
臓器	所見\検査動物数					39	1a	0a	37									44	0a	0a	44				
ハート腺	腺腫 (B)	2	0	-	1	1	-	-	0																
	腺癌 (M)	1	1	-	0	0	-	-	0																
臓器	所見\検査動物数	0a	1a	0a	1a	0a	1a	0a	2a																
腹腔	血管肉腫 (M)	-	0	-	0	-	1	-	1																
全動物 (主群)																									
臓器	所見\検査動物数	56	56	56	56	56	56	56	56																
全身性腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	3	2	1	3	13	13	8	14																
臓器	所見\検査動物数	56	25b	28b	56	56	38b	33b	56																
皮膚	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0																
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0																

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
全動物 (主群)									
臓器	所見\検査動物数	56	25b	28b	56	56	38b	33b	56
皮膚	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性血管周皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	1	0	0	3	1
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	14b	11b	56
乳腺	腺扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	4	2	3	1
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
骨髓	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	16b	26b	56	56	22b	14b	56
脾臓	血管肉腫 (M)	1	1	2	2	2	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	16b	11b	56
リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	1	2	0	0	2
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
骨	骨腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
鼻腔	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	25b	31b	56	56	17b	21b	56
肺	腺腫 (B)	6	10	6	8	7	4	7	3
	腺癌 (M)	4	4	5	5	1	3	6	3
臓器	所見\検査動物数	1a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
歯	歯芽腫 (B)	1	-	-	0	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	1a	0a	0a
舌	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	1	-	-

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
全動物 (主群)									
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
唾液腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
前胃	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	14b	9b	56
小腸	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
大腸	腺癌 (M)	1	0	0	2	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	31b	41b	56	56	18b	17b	56
肝臓	胆管癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	18	20	17	15	1	1	2	1
	肝細胞癌 (M)	3	5	5	4	0	1	0	3
	血管肉腫 (M)	5	2	5	1	1	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
脾臓	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	56	26b	34b	56	56	16b	13b	56
腎臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	17b	25b	56	56	14b	9b	56
膀胱	血管腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	56	19b	25b	56	/			
精巣	間細胞腫 (B)	0	1	0	1				
	血管腫 (B)	1	0	0	0				
臓器	所見\検査動物数	56	16b	23b	56				
精巣上体	間細胞腫 (B)	1	0	0	0				
臓器	所見\検査動物数	/				56	40b	31b	56
卵巢	悪性顆粒膜細胞腫 (M)					0	1	0	0
	セルトリ細胞腫 (B)					1	0	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
全動物 (主群)									
臓器	所見 \ 検査動物数	/				56	40b	31b	56
卵巣	平滑筋肉腫 (M)					1	0	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数					56	29b	20b	56
子宮角	平滑筋肉腫 (M)					1	3	0	0
	内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1
	血管肉腫 (M)					0	0	0	1
	組織球性肉腫 (M)					0	1	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数					56	15b	10b	56
子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	内膜間質ポリープ (B)					0	0	0	1
	組織球性肉腫 (M)					2	1	1	0
臓器	所見 \ 検査動物数					56	13b	23b	56
甲状腺	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数	56	13b	23b	56	56	18b	13b	56
下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	2	1	0
臓器	所見 \ 検査動物数	56	13b	23b	56	56	13b	9b	56
大脳	悪性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見 \ 検査動物数	56	13b	25b	56	56	19b	13b	56
眼球	毛様体腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数	56	14b	23b	56	56	13b	9b	56
ハーダー腺	腺腫 (B)	3	1	0	1	1	0	0	0
	腺癌 (M)	1	1	0	0	0	1	0	0
臓器	所見 \ 検査動物数	1a	1a	1a	1a	1a	2a	1a	2a
腹腔	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	悪性血管周皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍。

a : 肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

b : 最終計画殺時点で肉眼的異常を示した動物及び途中死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

統計検定 : Fisher の直接確率計算法 (有意差なし)。

表 3 病理組織学的検査において認められた腫瘍性病変 (続き)

臓器及び病変		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	70	700	7000	0	70	700	7000
合計 (主群)									
検査動物数		56	56	56	56	56	56	56	56
腫瘍数	良性	38	32	27	27	14	7	11	7
	悪性	23	15	19	20	31	32	23	30
腫瘍総数		61	47	46	47	45	39	34	37
担腫瘍動物数	良性	31	27	23	22	12	7	10	6
	悪性	18	13	17	19	25	27	19	25
担腫瘍動物総数		38	32	32	33	31	32	28	27



(3) プロピリスルフロンのイヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与  
毒性試験 (資料 7-3)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体純度：.....

供試動物：イヌ(ビーグル)、1群雌雄各4頭

投与開始時月齢；雄 5~6ヶ月齢、雌 6ヶ月齢

投与開始時体重；雄 8.6~10.2 kg、雌 7.3~9.4 kg

投与期間：52週間(雄：2006年8月1日~2007年7月31日、雌：2006年8月9日~2007年8月8日)

投与方法：検体を0、40、350、3500及び35000 ppmの濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ1群各4頭のイヌに52週間、混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に1回、投与期間中は4週に1回の頻度で調製した。

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。

死亡率；いずれの投与群においても、投与期間中、死亡ないし切迫殺動物の発生はなかった。

一般状態の観察；いずれの投与群においても、検体投与に関連する一般状態の異常は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前1回と投与期間中毎週1回、次表の項目について詳細な状態を観察した。

その結果、雌雄いずれの投与群においても、検体投与に関連する異常は認められなかった。

ケージ内：	活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦・痙攣（間代性、強直性）
ケージから取り出す時：	社交性（友好的、無関心、攻撃的）
オープンフィールド：	活動性（探索行動を含む）、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態（運動協調性を含む）、呼吸状態、皮膚・被毛の状態（脱毛、発赤、貧血など）、眼球の状態、眼瞼の状態（閉鎖の有無）、瞳孔の状態（散瞳、縮瞳）、流涙、流涎、分泌物（眼、耳孔、鼻孔、膈などからの分泌物）、眼球結膜・口腔粘膜の状態（貧血、充血）、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応
触診：	外皮（胼胝、爪・指間部の異常など）、筋肉（発達、緊張度）

体重変化；全動物について、投与開始前（7日前、-1週時）に1回、投与開始時（給餌開始直前、0週時）に1回、投与1～13週時には毎週1回、16～52週時には4週に1回の頻度で給餌前の体重を測定した。さらに各測定時における各群の平均体重を雌雄別に算出した。

平均体重が対照群と比較して低値傾向を示した週及び群について下表に示す。

検査週	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	40	350	3500	35000	40	350	3500	35000
5				95				
6				95				
7				94				
8				95				
9				93				94
10				93		95		92
11				92		94		92
12				91		92		91
13				91		93		92
16				92		91	94	93
20			95	91		91	95	94
24			93	90		90	94	94
28			93	90		89	93	93
32			92	91		88	91	92
36			91	90		87	91	92
40			92	91		87	89	91
44			91	91		88	90	93
48			91	91		86	89	92
52			91	91		85	89	90

数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を示す。統計検定：Dunnett検定又はDunnett型検定。

35000 ppm 群において平均体重が対照群に比べ雄では投与 5 週以降、雌では投与 9 週以降に、それぞれ軽度 (5-10%) ながら低値を保ち投与終了時まで推移した。3500 ppm 群においても同様に、平均体重が対照群に比べ雄では投与 20 週以降、雌では投与 16 週以降に、それぞれ軽度 (5-11%) ながら低値を保ち推移した。また、350 ppm 群では雌の平均体重が対照群に比べ投与 10 週以降に軽度 (5-15%) ながら低値を保ち推移した。これらの変化は、雌ではその程度において投与量と必ずしも一致しなかったが、対照群と比べた場合には明らかに差があり、継続的に認められたことから、雌雄ともに検体投与の影響を反映する所見と判断された。40 ppm 群では、雌雄の平均体重は対照群と同等であった。

**摂餌量**；検査期間、馴化期間及び投与期間中は、毎日、個別動物について摂餌量を測定し、さらに摂餌量から週毎の検体摂取量も算出した。

その結果、雄では試験期間を通じて、異常がみられなかったが、雌では 35000 ppm 群の 2 例において投与時期により減少する傾向がみられた。しかし、同様な変化は対照群の動物にもみられたことから、検体投与の影響というよりは、むしろ摂食行動の個体差に起因するものと推察された。

**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。

(単位: mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
40	0.999	1.11
350	8.45	10.5
3500	92.7	102
35000	951	1009

**血液学的検査**；全動物について、投与開始前ならびに投与 13、26 及び 52 週に、橈側皮静脈より採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、白血球数 (WBC)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

検査項目 (略号)。網赤血球数及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値。

なお、血液塗抹標本作製したが、それらの標本の鏡検は実施しなかった。

さらに、全動物の胸骨骨髓から骨髓組織を採取し、骨髓有核細胞数の測定を実施した。また、骨髓塗抹標本の作製も行なった。しかし、検体による骨髓実質細胞への毒性影響（傷害性）を疑わせる所見は認められなかったため、骨髓細胞形態検査は実施しなかった。

血液学的検査において統計学的に有意な変動あるいはその傾向が認められた検査週と項目を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		40	350	3500	35000	40	350	3500	35000
Ht	26	98	100	↓ 90	97	100	105	98	97
Hb	13	102	103	95	99	101	104	94	91
	26	98	99	↓ 89	96	101	106	98	95
	52	95	96	92	93	99	99	95	94
RBC	13	99	102	↓ 91	95	98	102	↓ 89	↓ 86
	26	96	98	↓ 85	92	99	105	92	90
	52	93	94	↓ 87	↓ 90	97	99	91	↓ 90
PLT	13	111	110	122	146	85	109	110	↑ 143
	26	112	122	131	144	81	98	109	↑ 144
	52	109	114	134	128	84	98	105	↑ 142
Retics	13	73	88	112	140	123	168	157	↑ 251
	26	85	80	110	↑ 169	88	137	151	189
	52	75	68	107	↑ 164	96	97	108	150
MCV	13	102	101	↑ 105	↑ 103	103	101	↑ 107	110
	26	102	102	↑ 105	↑ 105	102	100	106	↑ 108
	52	102	102	105	↑ 106	102	99	105	107
MCH	13	103	101	↑ 105	↑ 104	103	102	↑ 106	106
	26	102	101	104	103	102	101	106	106
	52	102	102	↑ 105	104	102	100	105	105
MCHC	26	99	99	98	99	100	101	100	↓ 98
	52	100	100	100	↓ 98	100	101	100	98
APTT	-1	103	101	102	104	↑ 109	↑ 112	105	↑ 109
	26	104	102	105	105	110	↑ 111	105	100
	52	103	101	104	101	105	↑ 113	104	102
WBC	52	93	105	94	↑ 129	128	134	121	↑ 150
N	52	90	108	102	↑ 138	132	↑ 156	133	↑ 178

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。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$ ；↑↓、 $P \leq 0.01$ 。

35000 及び 3500 ppm 群の雌雄において投与期間の全検査時期に赤血球数 (RBC) の有意な減少あるいは減少傾向が認められ、3500 ppm 群の雌を除いて同時期に血色素量 (Hb) も有意な減少あるいは減少傾向を示した。また、3500 ppm 群の雄では投与 26 週時にヘマトクリット (Ht) の有意な減少も認められ、これらから貧血が示唆された。しかしながら、この貧血の程度は軽度であり、これらの群のいずれにおいても投与期間の全検査時期を通じ網赤血球数 (Retics)、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の有意な増加あるいは増加傾向がみられ、病理組織学的検査では骨髓の造血亢進を伴っていたことから、回復可能な再生性貧血であると判断された。また、関連所見として血小板数 (PLT) の有意な増加あるいは増加傾向が、これらの群のいずれにおいても投与期間の全検査時期を通じて認められた。貧血の成因に関しては、病理組織学的に脾臓のうっ血及び骨髓の褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着が観察されたことから、溶血性貧血である可能性が示唆された。

また、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) の減少が 35000 ppm 群の雌雄に統計学的に有意に認められたが、その程度は極めて軽微 (約 2%) であり、一過性の変化であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

その他の血液学的検査項目では、35000 ppm 群の雌雄において白血球 (WBC) 及び好中球 (N) が有意に増加した。同群では感染症など好中球増加症を惹起すると考えられる対応所見は見当たらず原因を特定することは出来なかったが、骨髓に貧血に対応した造血亢進がみられたことから、それに伴う二次的変化である可能性も考えられた。

350及び40 ppm 群で認められた統計学的に有意な変化は、投与量あるいは投与期間との相関性に欠けており、検体投与に関連付けられる変化は雌雄ともに観察されなかった。

血液生化学的検査；全動物について、投与開始前ならびに投与13、26及び52週に以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)。

血液生化学的検査において統計学的に有意な変動あるいはその傾向が認められた検査週と項目を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		40	350	3500	35000	40	350	3500	35000
ALP	13	119	93	110	↑ 159	98	115	107	↑ 225
	26	123	91	132	↑ 250	94	108	118	259
	52	130	103	164	↑ 295	115	150	157	↑ 380
AST	26	100	96	107	93	117	↑ 138	121	113
ALT	-1	93	114	83	117	83	106	97	↓ 81
GGTP	13	75	↓ 50	75	75	100	100	100	67
	26	100	↓ 33	67	67	50	50	100	50
BUN	-1	↑ 125	104	↑ 127	114	111	123	118	107
Alb	13	101	102	95	95	101	102	93	↓ 90
T. Bil	-1	71	86	86	100	86	100	↓ 71	86
	13	117	83	↓ 50	83	88	113	↓ 38	↓ 38
	26	100	71	↓ 57	↓ 71	100	114	↓ 57	↓ 57
	52	113	75	63	75	89	100	↓ 33	56
Ca	-1	102	↑ 106	102	103	101	101	102	101
Cl	-1	↓ 98	98	98	↓ 98	99	99	100	99
	13	↓ 98	99	99	99	100	101	101	102

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。

統計検定：Dunnell 検定又は Dunnett 型検定 ↑↓、 $P \leq 0.05$ ; ↑↓、 $P \leq 0.01$ 。

35000 ppm 群において雌雄とも投与期間の全検査時期を通じてアルカリホスファターゼ (ALP) の有意な増加あるいは増加傾向が認められた。また、3500 ppm 群においてもアルカリホスファターゼ (ALP) の上昇が雄 1 例で投与期間の全検査時期を通じて認められた。一般にアルカリホスファターゼ (ALP) が上昇した場合には肝胆道系障害が疑われるが、35000 及び 3500 ppm 群の肝臓では胆道系障害を示唆する組織学的変化は認められなかったものの、肝細胞肥大が観察されたことから、このアルカリホスファターゼ (ALP) の上昇は肝臓への影響に関連した変化である可能性が高いものと推察された。なお、小腸、腎臓あるいは骨にはアルカリホスファターゼ (ALP) 上昇を示唆する所見は観察されなかった。この他、35000 及び 3500 ppm 群では総ビリルビン (T. Bil) の有意な減少も認められ、検体投与

の影響を反映する所見と考えられたが、その減少に毒性学的意義はないと判断された。

その他の有意な変動は、何れも投与量或いは投与期間との関連がなく、検体投与に起因する変化ではなかった。

350 及び 40 ppm 群では、検体投与に関連する変化は認められなかった。

尿検査；全動物について、投与開始前ならびに投与13、26及び52週に下表に示す項目に関する尿検査を実施した。

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

A: 新鮮尿、B: 24 時間の蓄積尿。

統計学的に有意な変動のみられた検査項目について下表に示す。

検査項目	検査週	グレード	投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	40	350	3500	35000	0	40	350	3500	35000
尿比重 <sup>a)</sup>	52		1.029	1.030	1.032	↑1.047	1.040	1.027	1.023	1.030	1.032	1.037
尿蛋白 <sup>b)</sup>	52	-	0	0	0	0	0	1	2	2	0	2
		±	4	4	4	1	4	3	2	2	2	2
		+	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
		1+	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		++++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有意差					↑						

<sup>a)</sup> 結果は4頭の平均値、<sup>b)</sup> 結果は所見を示した動物数。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑、 $P \leq 0.05$ ；↑↑、 $P \leq 0.01$ 。

何れの投与群でも雌雄とも検体投与に関連付けられる変化は認められなかった。

なお、3500 ppm 群の雄において投与52週時に尿比重及び尿蛋白の増加が認められたが、35000 ppm 群では異常がなかったことから、検体投与とは関連性のない変化と判断された。

眼科学的検査；全動物について、投与開始前及び投与 52 週に、次表に示す部位の検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

その結果、何れの投与群でも雌雄とも検体投与に関連付けられる変化は認められなかった。

臓器重量；52週間投与終了後の全動物について、剖検時に以下の臓器の絶対重量を測定し、相対重量も算出した。

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

\*：胆のうからは胆汁を抜いて測定を実施。

臓器重量において統計学的に有意な変動あるいはその傾向が認められた臓器を下表に示す。

臓器		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		40	350	3500	35000	40	350	3500	35000
肝臓	絶対重量	106	111	114	118	110	97	107	120
	相対重量	109	107	125	↑ 130	109	113	119	↑ 131
脾臓	絶対重量	98	93	110	100	121	96	106	137
	相対重量	100	90	119	110	121	111	121	↑ 147

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。

統計検定：Dunnett 検定又は Dunnett 型検定 ↑、 $P \leq 0.05$ 。

35000 ppm 群において雌雄とも肝臓の相対重量（比体重値）が対照群に比べ有意に（約 30%）増加し、雌では脾臓の相対重量も有意に（約 47%）増加した。また、3500 ppm 群においても雌雄の肝臓の相対重量が対照群に比べ軽度ながら（20%前後）増加傾向を示した。肝重量の増加は組織学的に認められた小葉中心性肝細胞肥大に、脾重量の増加はうっ血にそれぞれ関連した変化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

対照群と比較して病変の発生頻度に統計学的に有意な増減あるいはその傾向がみられた病変について次表に示す。



部位及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	40	350	3500	35000	0	40	350	3500	35000
部位	病変\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	暗調化	0	0	0	1	↑ 4	0	0	0	0	↑ 4
胃	胃粘膜の赤色斑	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0
	顆粒状の胃粘膜	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

表中の数値は病変を示した動物数。統計検定：Fisher の直接確率計算法 ↑、 $P \leq 0.05$ 。

35000 ppm 群において雌雄とも全例に脾臓の暗調化が観察された。また、雄では 4 例中 2 例に胃粘膜の赤色斑が観察された。3500 ppm 群では、雄において 1 例に脾臓の暗調化が、2 例に胃粘膜の赤色斑が観察された。350 ppm 群では、雄 1 例に胃粘膜の赤色斑が観察され、また、別の雄 1 例に顆粒状の胃粘膜が認められた。これらの肉眼所見のうち、脾臓の暗調化は病理組織学的にはうっ血であることが判明し、前述の貧血に関連した変化と考えられた。一方、胃粘膜の変化については病理組織学的に軽微な出血巣であることが判明し、その組織像は粘膜表層部における細胞反応を伴わない新鮮な出血巣であったことから、死戦期の随件事象であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他には、検体投与に関連付けられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物について次に示す臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側、筋肉に近い部分）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（中央部及び尾部）、骨及び骨髄（胸骨及び関節部分を含む片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓（左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔）、大動脈、咽頭、唾液腺（下顎腺及び耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部及び幽門部）、肝臓（外側左葉、外側右葉及び肝門部）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部及び頸管部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺、肉眼的異常部位

病理組織学的検査において統計学的に有意な発生頻度の変動あるいはその傾向がみられた病変を次表に示す。

臓器及び病変		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	40	350	3500	35000	0	40	350	3500	35000
臓器	病変\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	うっ血	0	0	0	3	↑4	0	0	0	2	↑4
骨髄	造血亢進	0	0	0	1	2	0	0	0	2	2
	褐色色素沈着	0	0	0	3	↑4	0	0	0	3	3
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	2	0	0	0	1	3

表中の数値は病変を示した動物数。統計検定：Fisher の直接確率計算法 ↑、 $P \leq 0.05$ 。

35000 ppm 群において雌雄とも全例に脾臓のうっ血が観察された。加えて、小葉中心性肝細胞肥大が雄 2 例及び雌 3 例に、骨髄の造血亢進が雄 2 例及び雌 2 例に、さらに骨髄の褐色色素沈着が雄 4 例及び雌 3 例に、それぞれ観察された。同褐色色素は、シュモール染色陰性、鉄染色陽性を示し、血鉄素（ヘモジデリン）であることが確認された。3500 ppm 群では、雌雄とも脾臓のうっ血（雄 3 例、雌 2 例）、骨髄の造血亢進（雄 1 例、雌 2 例）及び褐色色素沈着（雄 3 例、雌 3 例）が認められた。加えて、雌 1 例に小葉中心性肝細胞肥大が観察された。これらの組織学的変化のうち、脾臓のうっ血ならびに骨髄の褐色色素（ヘモジデリン）沈着及び造血亢進は、前述した貧血に関連した変化と考えられ、脾臓のうっ血及び骨髄の褐色色素（ヘモジデリン）沈着から、この貧血が溶血性貧血である可能性が示唆された。また、骨髄の造血亢進は、貧血に対する生体反応の結果として生じたものと考えられた。一方、小葉中心性肝細胞肥大に関しては、前述の如く肝重量の増加と一致し、検体投与に対する生体の適応反応であると推察した。

その他には、検体投与に起因すると考えられる組織学的変化は観察されなかった。

以上の結果から、検体をイヌに 52 週間にわたって飼料に混入して反復経口投与することにより、3500 ppm 以上の投与量で雄の体重の低値及び 350 ppm 以上の投与量で雌の体重の低値が継続的にみられたこと、3500 ppm 以上の投与量において雌雄に血液学的検査における貧血性変化が認められ、これに関連して 3500 ppm 以上の投与量において雌雄に病理組織学的検査における脾臓のうっ血及び骨髄の褐色色素沈着並びに造血亢進が、35000 ppm 群の雌に脾臓重量の高値が認められたこと、3500 ppm 以上の投与量において雌雄に肝臓への影響を示唆する毒性変化が認められたことから、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は雄では 350 ppm (8.45 mg/kg/day)、雌では 40 ppm (1.11 mg/kg/day) と判断された。

申請者注： イヌにおいて認められた貧血性変化について

本剤のイヌの亜急性および慢性毒性試験では、表1の通り血液学的検査において赤血球数、血色素量やヘマトクリット値の軽度な低値が認められ、本剤投与による貧血性変化の発現が示唆された。一方、本剤のラットへの投与においては、いずれにおいても同様の変化は認められなかった。

表1 貧血性変化が認められた試験および投与量

動物種	試験の種類 (資料 No.)	貧血性変化が認められた投与量 (性)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験 (資料 5-2) [投与量 ; 0, 400, 4000, 40000 ppm]	4000 ppm ≤ (雌雄)
	1 年間慢性毒性試験 (資料 7-3) [投与量 ; 0, 40, 350, 3500, 35000 ppm]	3500 ppm < (雌雄)

このような貧血の原因としては、一般的に造血機能障害、出血あるいは溶血などが知られているが<sup>1,2)</sup>、当該試験ではいずれにおいても病理組織学的検査で骨髄の造血抑制や出血を示唆する変化は認められなかったことから、上記変化が出血および造血機能障害に起因したものである可能性は低いと考えられた。一方、90 日間亜急性毒性試験における 40000 ppm 群および 1 年間慢性毒性試験における 3500 ppm 以上の群では、脾臓のうっ血や骨髄のヘモジデリン沈着といった変化が認められており、これらは障害を受けた赤血球や老廃赤血球の処理亢進あるいは血色素の処理を示すものであることから<sup>3,4)</sup>、当該試験で発現した貧血は溶血性である可能性が考えられた。

しかしながら、表2に例示した通り、これら血液学的検査における貧血性変化は90日間投与試験では投与8週から、1年間慢性毒性試験では投与13週からそれぞれ認められたものの、いずれも背景値範囲内あるいはその範囲をやや下回る程度の軽度な変化であり、投与期間終了時に増悪化も認められなかった。なお、当該表には各試験の高用量群における赤血球数の変動のみを示したが、血色素量やヘマトクリット値といった他の項目やこれらパラメータの中用量群における値についてもほぼ同様の傾向であった。さらに、このような溶血性貧血は、ほとんどの場合再生性であり<sup>5)</sup>、当該試験においても網状赤血球数の増加やそれに伴う平均赤血球容積の高値あるいは骨髄における造血亢進が認められたことから、同様に再生性の貧血であることが示唆された。加えて、これらの変化は3500 ppm (雄 92.7 mg/kg/day, 雌 102 mg/kg/day) 以上の投与量で認められており、ADI の設定根拠としているイヌ 1 年間慢性毒性試験における雌の無毒性量 (40 ppm ; 1.11 mg/kg/day) との比較から、高用量投与のみで発現しうるものと考えられた。

以上のことから、本剤投与によりイヌで認められた貧血性変化は、溶血性である可能性が高いものと考えられたが、比較的高用量でのみ発現する軽度な再生性の変化であり、重篤な毒性とは考えられなかった。

表 2 各試験の高用量群における赤血球数( $10^4/\mu\text{L}$ )の変動

	性		雄			雌		
	週	0 ppm	40000 ppm	背景値*	0 ppm	40000 ppm	背景値*	
亜急性性	-1	697±40	652±45		705±57	672±64		
	4	727±35	647±63		705±65	636±51		
	8	716±49	638±67	695±61 (573) (N=24)	711±53	592±57	679±62 (555) (N=24)	
	13	729±17	640±55		723±34	627±35		
	慢性	週	0 ppm	35000 ppm	背景値*	0 ppm	35000 ppm	背景値*
-1		632±28	681±33		700±34	674±48		
13		683±38	646±17	706±49 (608) (N=52)	723±30	621±50	727±47 (633) (N=52)	
26		713±32	656±9	717±56 (605) (N=24)	709±65	639±67	724±56 (612) (N=24)	
52		765±20	686±17	747±54 (639) (N=20)	748±48	675±30	749±65 (619) (N=20)	

\*: 平均値±SD (平均値-2SD)

- 1) 浅野 茂隆ら, 貧血, 「三輪血液病学 (第3版)」, 大野仁嗣編, p952-954, 文光堂, 東京, (2006)
- 2) 谷本 義文著, 血液学, 「ヒトと動物の接点」, p596-612, 清至書院, 東京, (1982)
- 3) 伊東 信行編, 免疫系, 「最新 毒性病理学」, p273-280, 中山書店, 東京, (1994)
- 4) 日本毒性病理学会編, 造血器, 「毒性病理組織学」, p383-414, 日本毒性病理学会, 名古屋, (2000)
- 5) 竹村 直行 訳, 赤血球異常の評価, 「獣医臨床検査 (第2版)」, 石田 卓夫監訳, p43-84, 文永堂出版, 東京, (2000)

## 8. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) プロピリスルフロン原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (資料8-1)

試験機関：財団法人 残留農業研究所  
[GLP対応]

報告書作成年：2008年

検体純度：

供試動物：SPF Wistar Hannover ラット (BrlHan:WIST@Jcl [GALAS])、1群当り雌雄各24匹  
投与開始時週齢 5週齢 (P世代)、3週齢 (F1世代)  
投与開始時体重 P世代 雄：135～156 g、雌：110～131 g  
F1世代 雄：48～77 g、雌：48～72 g

投与期間：P世代；投与開始からF1児離乳後の剖検までの約18週間  
F1世代；離乳時からF2児離乳後の剖検までの約18週間 (児動物の哺育期間中の  
摂餌を介した暴露期間を含めない)

投与方法：検体を0、200、2000及び20000 ppmの濃度で混合した飼料を自由に摂取させ  
た。試験期間中、飼料は1～5週に1回の頻度で計9回調製した。なお、対照群の  
動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

交配・哺育児数調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1にまとめる。

表1. 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (10週間)	雌雄1対1で交配。交尾成立は陰栓又は膈垢中の精子の存在により確認(妊娠0日)。	毎日一般状態及び死亡の有無確認。 体重、摂餌量を週1回測定。 交配前に3週間以上発情周期を観察。 交配状況の観察。
	交配 (最長で3週間)		
	妊娠 (3週間)		
	出産-----		
	哺育 (3週間)		
F1	離乳-----	哺育4日に同腹児数を雄4匹雌4匹に調整(不可能なら雌雄計8匹とし、同腹児数が8匹に満たない場合は調整せず)	妊娠0, 7, 14, 20日に母動物の体重及び摂餌量測定。毎日妊娠状態及び分娩の有無確認。 出産状況の観察(分娩完了日を哺育0日)。 F1新生児の数、生死、性別、外表異常の有無を検査。 その後は毎日哺育児の一般状態及び死亡の有無確認。哺育0, 4, 7, 14, 21日に哺育児体重測定。哺育4日に間引き児の剖検。 母動物の体重を哺育0, 4, 7, 14, 21日、摂餌量を哺育0, 7, 14, 21日にそれぞれ測定。
	育成 (10週間)	F1親動物用の各群雌雄24匹ずつを各群の体重をそろえるように選抜(原則各腹から雌雄各1匹又は2匹)。	F1親動物用以外のF1離乳児を安楽殺し、剖検、臓器重量測定。対照群と高用量群のF1及びF2離乳児について、脳の病理組織学的検査。 P親動物を剖検し臓器重量測定、病理組織学的検査。雄親動物の精子検査。
	交配 (最長で3週間)	(P世代に準ずるが兄妹交配を避けた)	F1親動物の観察・検査はP世代に準ずるが、その他に膈開口及び陰茎包皮分離を観察。
	妊娠 (3週間)		(P世代に準ずる)
	出産-----		(P世代に準ずる)
F2	哺育 (3週間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳-----		
			F1親動物とF2離乳児の観察・検査をP世代に準じて実施すると共に、対照群と高用量群のF1雌親動物について卵巣における原始卵胞数を測定。

一般状態及び死亡率；試験期間中、親動物及び児動物の一般状態及び死亡の有無を毎日観察した。さらに親動物については、体重測定日に動物を手にとって詳細に観察した。

交配及び妊娠の確認；交配に先立って雌の発情周期を3週間以上膣垢像で確かめ、同一投与群内の雌雄を交尾成立まで1対1で同居させた（最大3週間）。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。妊娠は分娩の有無及び剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって確認した。

繁殖能力に関する指標；育成、交配、妊娠及び哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、次の指標を算出した。

性成熟 = 雄の陰茎包皮分離と雌の膣開口の日齢及び体重（F1親動物について）

発情周期長 = 交配前の3週間発情周期を観察し、平均日数を算出

正常な発情周期を示す雌の頻度 = 発情期が繰り返し正常に観察される雌の百分率

雄の交尾率 (%) = (交尾を認めた雄数/交配に用いた雄数) × 100

雌の交尾率 (%) = (交尾を認めた雌数/交配に用いた雌数) × 100

交尾成立までの日数 = 雌雄を同居後、交尾が確認されるまでの日数

受胎率 (%) = (妊娠雌数/交尾を認めた雌数) × 100

出産率 (%) = (正常出産雌数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間 = 交尾確認日（妊娠0日）から分娩完了日（哺育0日）までの日数

着床数 = 剖検時に肉眼的に数えた子宮内の着床痕数

産児数 = 哺育0日における生存児と死亡児の合計

性比 = 総雄産児数/総産児数

哺育0日の生存率 (%) = (哺育0日の生存児数/産児数) × 100

哺育4日の生存率 (%) = (哺育4日の生存児数/哺育0日の生存児数) × 100

哺育7日の生存率 (%) = (哺育7日の生存児数/哺育4日に選抜した児数) × 100

哺育14日の生存率 (%) = (哺育14日の生存児数/哺育4日に選抜した児数) × 100

哺育21日の生存率 (%) = (哺育21日の生存児数/哺育4日に選抜した児数) × 100

精子検査 = 精巢上体尾部精子の運動性、数及び形態と精巢の精子頭部数

体重；雄については週1回及び剖検日、雌については、交配前に週1回、繁殖期間中の妊娠0、7、14、20日及び哺育0、4、7、14、21日、及び剖検日に測定した。児動物については哺育0、4、7、14及び21日に測定した。

体重増加量；雄については各測定体重と検体投与開始時体重の差として増加量を求めた。雌については、交配前期間（育成期間）、妊娠期間及び哺育期間の各測定体重とそれぞれの期間の開始時体重（投与開始時、妊娠0日及び哺育0日の体重）の差として増加量を求めた。また、全検体投与期間を通じた体重増加量（最終屠殺時の体重から投与開始時の体重を減じた値）も求めた。

摂餌量；交配期間及び雌の哺育4日を除く体重測定日に各ケージの給餌量と残量を測定し、期間ごとの総飼料消費量と給餌日数から各動物の1日当りの平均摂餌量を算出した。

検体摂取量；平均体重と平均摂餌量に基づき下記の式から雌雄別に検体摂取量を算出した。

$$\text{検体摂取量 (mg/kg/day)} = \frac{\text{群平均摂餌量 (g/ラット/日)} \times \text{投与用量 (ppm)}}{\text{群平均体重 (g)}}$$

病理学的検査；

肉眼的所見；親動物は児動物の離乳後に屠殺剖検し、所見を記録した。雌親動物全例の子宮について着床痕数を数えた。屠殺したすべての児動物（哺育4日に選抜されなかった新生児、F1親動物に選抜されなかったF1離乳児及びすべてのF2離乳児）についても、病理学的検査を実施して所見を記録した。

臓器重量；親動物の脳、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮（頸部と卵管を含む）、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺とともに分泌物を含む）及び前立腺（腹側葉）の重量を測定した。離乳児については、各群の各腹から雌雄1匹ずつを選抜して、脳、脾臓、胸腺及び子宮の重量を測定した。

病理組織学的検査；哺育を完了した親動物の検査；対照群と高用量群で離乳児が得られた雌雄の組から無作為に選んだ雌雄各 10 匹/群について、生殖器官（卵巣、卵管、子宮（角部及び頸部）、膣、精巣（左）、精巣上体（左）、精囊、凝固腺、前立腺）、下垂体及び副腎の病理組織学的検査を実施した。精巣については、精子形成の異常の有無を詳細に観察し、精巣上体は頭部、体部及び尾部を観察した。F1 雌の卵巣については、原始卵胞の数も数えた。

さらに、各群各世代の以下の臓器について、病理組織学的検査を実施した。

1) 対照群、中間用量群及び高用量群のP及びF1世代全雄親動物の肝臓；高用量群における肝臓重量の有意な増加並びに小葉中心性肝細胞肥大の出



現のため

- 2) 対照群及び高用量群の全てのF1世代の雌雄親動物の脳；  
高用量群における絶対重量の有意な低値のため
- 3) 対照群及び高用量群F世代の上記選抜10例の雌の腎臓；  
高用量群における腎臓の相対重量の有意な高値のため

また、生殖器官と下垂体及び副腎の病理組織学的検査は、対照群を含む各群の交尾又は妊娠の証拠が得られなかった雌雄についても実施した。

その他に、剖検の結果、脱毛、創傷、甲状腺の腫大、切歯の過長、凝固腺小型化、総胆管拡張、腎盂拡張、腎のう胞、肝臓分葉異常、精巣上体小型化、痂皮といった所見が認められた動物の当該部位についても病理組織学検査を実施した。

児動物の検査；高用量群のF1及びF2離乳児の脳に有意な重量低下がみられたため、対照群と高用量群の全てのF1及びF2離乳児の脳について病理組織学的検査を実施した。

統計学的処理；次の方法を用いて対照群と投与群の間の差の有意性の検定を行なった。親動物の体重、体重増加量および摂餌量、着床数、精巣の精子頭部数および精巣上体の精子数、産児数、親動物と児動物の臓器重量、および哺育児の体重については、まずBartlettの等分散性検定を行なった（有意水準5%）。次に、各群の分散が等しい場合は、Dunnettの多重比較検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した（有意水準5%および1%）。一方、各群の分散が等しくない場合は、Dunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した（有意水準5%および1%）。卵胞数については、まずF検定（有意水準5%）を行い、分散が等しいときはStudentのt検定（有意水準5%および1%）を、分散が等しくないときはAspin-Welchの検定（有意水準5%および1%）を実施した。親動物の性成熟の成績、発情周期長、同居開始から交尾までの日数、妊娠期間、精巣上体の精子の運動率と正常形態 精子の出現頻度、ならびに児動物の生存率については、Dunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した（有意水準5%および1%）。親動物の臨床所見の出現頻度、正常発情周期の出現頻度、交尾率、受胎率、出産率、剖検所見の出現頻度および病理組織学的所見の出現頻度、ならびに児動物の性比および病理組織学的所見の出現頻度についてはFisherの直接確率計算法（有意水準5%、1%および0.1%）を、児動物の腹ごとの臨床所見の

出現頻度および剖検所見の出現頻度についてはMann-WhitneyのU検定法（有意水準5%および1%）をそれぞれ用いた。

結果：概要を表2に示す。

#### 親動物

臨床症状；P及びF1世代の雌雄親動物に、眼脂、切歯の不正咬合、切歯の過長、創傷、痂皮、脱毛、被毛の汚染、後肢の腫脹及び尾の屈曲といった所見が各群で散見されたが、何れの世代においても、これらの所見の出現頻度には対照群と各投与群の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

死亡；対照群を含むいずれの群にも、動物の死亡は認められなかった。

体重；各投与群のP世代における雌雄の親動物の平均体重は、何れも対照群の値とほぼ同じであった。

F1世代では、20000 ppm群の雄（投与第1週～第6週）と雌（投与第1週）の体重に、対照群と比較して有意な低値が認められた。2000 ppm群における雌雄の体重は、対照群の値とほぼ同じであった。200 ppm群では雄の一部の値（投与第15週、第16週及び剖検日）が対照群よりも有意に高かったが、2000 ppm群で同様の変化がみられないことから、検体投与に関連しない偶発的な変化と考えられた。

体重増加量；P世代では、20000 ppm群の雄（投与0-5週及び0-6週）と雌（投与0-2週）の体重増加量に、対照群と比較して有意な低値がみられた。

F1世代では、20000 ppm群の雄（投与0-1週、0-2週、0-3週、0-4週、0-5週及び0-6週）において、体重増加量の有意な低値が認められた。雌では、20000 ppm群の哺育0-21日の値に対照群との間で統計学的に有意な高値が認められたが、毒性学的意義は不明であった。

200及び2000 ppm群における雌雄の体重増加量には、何れの世代においても対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。

摂餌量；摂餌量には、以下に示すように、各投与群の雌雄に対照群と比較して統計学的に有意な差が多数認められた。しかしながら、それらは同群同世代の値であっても変化の方向が一貫せず、検体の用量との関係も不明瞭であることから、検体投与には関連しない変化であると考えられた。

P世代では、2000及び20000 ppm群の雄（いずれも投与第17週）と雌（いずれも哺育7-14日）の平均摂餌量が対照群よりも有意に低かった。また、200 ppm群の雌（投与第3週、第7週、第9週及び第10週）、2000 ppm群の雌

(投与第1週、第7週及び第8週)及び20000 ppm群の雌(投与第1週、第5週、第6週、第7週、第9週、第10週、妊娠0-7日及び妊娠7-14日)では、対照群と比較して有意に高い値が認められた。

F1世代では、20000 ppm群の雌(哺育7-14日)の平均摂餌量が対照群よりも有意に低かった。また、200 ppm群の雄(投与第3週と第4週を除く全ての値)、200及び2000 ppm群の雌(いずれも投与第1週)及び20000 ppm群の雌(投与第3週及び第9週)では、対照群より有意に高い値が認められた。

検体摂取量;投与群の親動物の平均検体摂取量(雄:投与開始から剖検まで、雌:投与開始から哺育21日まで)は、以下のとおりであった。

(単位:mg/kg/day)

投与量(ppm)	雄		雌	
	P世代	F1世代	P世代	F1世代
200	12.4	14.7	19.5	20.9
2000	125	145	195	210
20000	1295	1516	2003	2122

性成熟 ; F1世代における雌雄の親動物の性成熟に関する指標(包皮分離又は膈開口)については、包皮分離又は膈開口の完了日齢に対照群と各投与群の間で統計学的に有意な差はみられなかった。性成熟完了時の体重に関しては、20000 ppm群の雄の値が対照群より有意に低かったが、前述の低体重を反映した変化であると考えられた。

対照群を含む全用量群における雄の平均包皮分離の完了日齢と完了時体重はそれぞれ42.3~42.7日齢と178~192 gであり、雌の平均膈開口の完了日齢と完了時体重はそれぞれ30.3~31.3日齢と92~95 gであった。

発情周期: P及びF1世代の雌における平均発情周期長並びに正常な周期性を示す動物の頻度には、対照群と各投与群の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

両世代の対照群を含む全用量群における平均発情周期長は4.1~4.3日であった。

交尾率及び交尾成立までの日数;

各投与群における雌雄の親動物の交尾率には、何れの世代においても対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。交尾成立までの日数に

関しては、2000 ppm群のP世代の値が対照群より有意に短かったものの、P世代のその他の投与群とF1世代の全ての投与群の値に、対照群と比較して有意な差はみられず、検体投与に関連しない変化であると考えられた。

対照群を含む全用量群における雄の交尾率は、P世代で95.8~100%、F1世代で100%であり、雌の交尾率は両世代で100%であった。また全用量群における交尾成立までの平均日数は、P世代では2.3~3.6日であり、F1世代では2.1~2.7日であった。

**受胎率;** 各投与群における雌親動物の受胎率には、何れの世代においても対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。

対照群を含む全用量群における受胎率は、P世代では95.8~100%であり、F1世代では87.5~100%であった。

**出産率;** 対照群と各投与群における雌親動物の出産率は、対照群でF1世代の値が95.2% (20/21) であったことを除き、何れの世代においても100%であった。

**妊娠期間;** 各投与群における雌親動物の妊娠期間 (P及びF1世代; 22.3~22.5日) は、何れの世代においても対照群の値 (P世代; 22.2日、F1世代; 22.3日) とほぼ同じであった。

**着床数;** 各投与群の雌親動物における平均着床数には、何れの世代においても対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

対照群を含む全用量群における平均着床数は、P世代では13.4~14.2であり、F1世代では12.9~13.4であった。

**精子検査;** 各投与群のP及びF1世代の雄親動物の精巣における精子頭部数は、何れの世代においても対照群の値とほぼ同じであった。

各投与群のP世代の雄の精巣上体尾部における精子の数、運動率及び正常形態精子の出現率には、対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。F1世代では、2000 ppm群の精巣上体尾部における精子の数が対照群より有意に少なかったが、200及び20000 ppm群ではいずれの指標にも対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

**臓器重量;** P世代の雄親動物では、20000 ppm群における肝臓重量の絶対値と相対値が対照群の値より有意に高かった。

F1世代の雄親動物では、20000 ppm群における肝臓重量の絶対値と相対値が対照群の値より有意に高く、脳重量の絶対値が有意に低かった。また、200 ppm群の肝臓重量の絶対値と相対値が対照群の値より有意に高く、脳の相対重量が有意に低かったが、何れも2000 ppm群に同様の変化が認められないことから、偶発的な変動と考えられた。

2000 ppm群では、何れの世代においても雄の臓器重量に対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。

P世代の雌親動物では、20000 ppm群における腎臓重量の相対値が、対照群の値より有意に高かったが、病理組織学的に異常が認められなかったことと、F1世代の腎臓重量に有意な変化がみられなかったことから、偶発的な変動と考えられた。また、2000 ppm群では卵巣の絶対重量が対照群よりも有意に高く、脾臓の相対重量は対照群よりも有意に低かったが、何れも20000 ppm群に同様の変化が認められないことから、偶発的な変動と考えられた。

F1世代の雌親動物では、20000 ppm群の脳重量の絶対値が対照群の値より有意に低かった。

200 ppm群では、何れの世代においても雌の臓器重量に対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。

#### 肉眼的病理所見:

P世代あるいはF1世代の雄親動物の剖検所見には、その出現頻度に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられたものはなかった。

P世代及びF1世代の雌親動物の剖検所見には、その出現頻度に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられたものはなかった。

#### 病理組織学的検査:

P及びF1雌雄の生殖器官、下垂体及び副腎に、投与に関連した変化は認められなかった。

肝臓重量に増加が認められたことから、P及びF1世代の対照群及び20000 ppm群の雄親動物から各群各世代10例ずつを選抜して肝臓の病理組織学的検査を行った結果、20000 ppm群において小葉中心性肝細胞肥大が認められた。そこでさらにこれらの群の残りの雄親動物全てと2000 ppm群のP及びF1世代の全雄親動物の肝臓について検査を行ったところ、小葉中心性肝細胞肥大の頻度は20000 ppm群のP及びF1世代のいずれにおいても対照群と比較して統計学的に有意に高かった。2000 ppm群雄親の肝臓には、当該所見は全く認められなかった。

脳重量の絶対値に低下が認められたことから、対照群及び20000 ppm群の

全てのF1世代の雌雄親動物の脳について病理組織学的検査を実施したが、異常は認められなかった。

腎臓重量相対値に増加の認められたP世代の雌動物について、対照群及び高用量群からそれぞれ10例を選抜して腎臓を検査したが、異常は特に認められなかった。

剖検時に肉眼的所見が認められたために病理組織学的検査を行った動物は、異常部位について検体投与に関連するような変化は観察されなかった。

F1雌の卵巣における原始卵胞数には、対照群と20000 ppm群の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

## 児動物

臨床症状及び死亡率；

F1及びF2哺育児に、検体投与に関連した死亡や臨床症状は認められなかった。

産児数； 各投与群における平均産児数には、何れの世代においても対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。

性比； 各投与群における性比には、何れの世代においても対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。

生存率； 各投与群におけるF1及びF2哺育児の平均生存率は、哺育期間の何れの時期においても対照群の値とほぼ同じであった。

体重； 20000 ppm群では、雌雄のF1及びF2児の哺育期間中の体重が対照群の値を有意に下回った（F1雄、哺育14日；F1雌、哺育14日及び21日；F2雌雄、哺育14日及び21日）。200及び2000 ppm群における雌雄のF1及びF2哺育児の平均体重は、哺育期間の何れの時期においても対照群の値とほぼ同じであった。

臓器重量； 20000 ppm群では、雌雄の離乳児における脳の絶対重量が、何れの世代においても対照群の値より有意に低かった。

200及び2000 ppm群における雌雄のF1及びF2離乳児の臓器重量は、何れも対照群とほぼ同じであった。

肉眼的病理所見；

哺育期間中に死亡した哺育児（死産児を含む）、哺育4日に屠殺した哺育

児及び離乳児に、検体投与に関連した所見はみられなかった。

病理組織学的所見:

20000 ppm群の雌雄のF1及びF2離乳児の脳には検体投与に関連した変化は認められなかった。これらの脳の体重比には対照群との間で有意な差が認められていないことから、脳絶対重量の低値は低体重に関連した変化であると考えられた。

これらの結果を要約すると、検体の親動物に対する一般毒性的影響は、20000 ppm群でP世代の雄動物の体重増加量並びにF1世代の雄動物の体重及び体重増加量の有意な低下、P世代の雌動物の体重増加量並びにF1世代雌動物の体重の有意な低下、P及びF1世代雄動物の肝臓における重量と小葉中心性肝細胞肥大の頻度の有意な増加、並びにF1世代雌雄の脳における絶対重量の有意な低下として観察された。脳重量の低下は組織学的変化を伴わず、哺育期間中の低体重に関連する変化であると考えられた。200及び2000 ppm群では、検体投与の影響は認められなかった。

親動物の繁殖能力に関する指標、すなわち、各投与群における雌雄のF1親動物の性成熟、正常発情周期を示す雌の出現頻度、交尾率、受胎率、妊娠期間及び着床数には、何れの世代においても検体投与に関連するような変化は認められなかった。

児動物に対する検体投与の影響として、20000 ppm群では哺育期間中における雌雄のF1及びF2哺育児の体重が有意に低下し、この低体重に関連して、これらの児動物では離乳児の脳の絶対重量が有意に低下した。200及び2000 ppm群では、検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、親動物に対する一般毒性的影響に関して、検体の無毒性量 (NOAEL) は2000 ppm (P:雄 125 mg/kg/day、雌 195 mg/kg/day、F<sub>1</sub>:雄 145 mg/kg/day、雌 210 mg/kg/day) であり、20000 ppmの用量は中毒量であると結論される。親動物の繁殖能力に対する無毒性量は20000 ppm (P:雄 1295 mg/kg/day、雌 2003 mg/kg/day、F<sub>1</sub>:雄 1516 mg/kg/day、雌 2122 mg/kg/day) である。また、F1及びF2世代の児動物に対する無毒性量 (NOAEL) は2000 ppm (P:雌 195 mg/kg/day、F<sub>1</sub>:雌 210 mg/kg/day) であり、20000 ppmの用量は中毒量であると判断される。

表2. 結果の概要

親動物の一般状態、体重、摂餌量

世代		親:P				親:F1				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物	一般状態	検体投与に起因する異常なし								
	死亡	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重	雄	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	↑第15-16週 ↑第18週	有意差なし	↓第1-5週 ↓第6週
		雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	↓第1週
	a 体重増加量	雄	-	有意差なし	有意差なし	↓第5-6週	-	有意差なし	有意差なし	↓第1-3週 ↓第4-6週
		雌	-	有意差なし	有意差なし	↓第2週	-	有意差なし	有意差なし	↑哺育21日
	摂餌量	雄	-	有意差なし	↓第17週	↓第17週	-	↑第1-2週 ↑第5-7週 ↑第8週 ↑第9-10週 ↑第12-14週 ↑第15週 ↑第16-17週	有意差なし	有意差なし
		雌	-	↑第3週 ↑第7週 ↑第9-10週	↑第1週 ↑第7週 ↑第8週 ↓哺育14日	↑第1週 ↑第5-7週 ↑第9-10週 ↑妊娠7日 ↑妊娠14日 ↓哺育14日	-	↑第1週	↑第1週	↑第3週 ↑第9週 ↓哺育14日
	b 検体摂取量	雄	-	12.4	125	1295	-	14.7	145	1516
雌		-	19.5	195	2003	-	20.9	210	2122	

a: 雄は投与開始時体重、雌は育成・妊娠・哺育各期間の初めの体重からの増加量。

b: mg/kg/day (雄: 投与開始～剖検、雌: 投与開始～哺育21日)。

Fisherの直接確率計算法: 一般状態所見。

多重比較検定: 体重、体重増加量、摂餌量    ↑↓  $p \leq 0.05$ , ↑↑  $p \leq 0.01$ 。



表2. 結果の概要 (つづき)

親動物の性成熟、交配結果、精子検査

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
親動物	雄	包皮分離日齢 <sup>a</sup>	—	—	—	—	42.3	42.7	42.6	42.4
		包皮分離時体重(g) <sup>a</sup>	—	—	—	—	188	192	185	↓178
		交尾率<%>	23/24 <95.8>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		精子頭部数/精巢(x10 <sup>6</sup> ) <sup>a, b</sup>	203 130	210 129	210 128	203 128	216 126	212 123	215 124	207 120
		精子数/精巢上体尾部(x10 <sup>6</sup> ) <sup>a, b</sup>	190 740	175 695	182 703	182 700	191 749	177 707	↓164 ↓666	174 698
		運動精子率(%) <sup>a</sup>	91.8	91.3	93.4	91.4	94.5	93.0	93.6	94.0
		正常形態精子率(%) <sup>a</sup>	98.6	98.5	98.8	97.9	98.0	97.1	97.9	97.8
	雌	膣開口日齢 <sup>a</sup>	—	—	—	—	30.3	30.7	30.6	31.3
		膣開口時体重(g) <sup>a</sup>	—	—	—	—	92	95	94	93
		発情周期長(日) <sup>a</sup>	4.1	4.1	4.2	4.1	4.3	4.2	4.1	4.3
		正常発情周期出現率<%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/24 <95.8>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		交尾成立までの日数 <sup>a</sup>	3.6	2.7	↓2.3	2.8	2.5	2.2	2.7	2.1
		交尾率<%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		受胎率<%>	23/24 <95.8>	23/24 <95.8>	24/24 <100.0>	23/24 <95.8>	21/24 <87.5>	23/24 <95.8>	22/24 <91.7>	24/24 <100.0>
出産率<%>	23/23 <100.0>	23/23 <100.0>	24/24 <100.0>	23/23 <100.0>	20/21 <95.2>	23/23 <100.0>	22/22 <100.0>	24/24 <100.0>		
妊娠期間(日) <sup>a</sup>	22.2	22.3	22.5	22.3	22.3	22.4	22.4	22.5		
着床数 <sup>a</sup>	13.7	13.4	13.4	14.2	13.0	13.4	12.9	12.9		
産児数 <sup>a</sup>	12.8	12.3	12.1	13.6	12.8	12.6	12.1	11.6		

a: 平均値。

b: 上段は精巢又は精巢上体当りの精子(頭部)数、下段は精巢又は精巢上体1g当りの精子(頭部)数。

ノンパラメトリック多重比較検定: 性成熟(包皮分離及び膣開口)日齢、運動精子率、正常形態精子率、発情周期長、交尾成立までの日数、妊娠期間 ↑↓ p≤0.05、↑↑ p≤0.01。

多重比較検定: 包皮分離時又は膣開口時体重、精子(頭部)数、着床数、産児数 ↑↓ p≤0.05、↑↑ p≤0.01。Fisherの直接確率計算法: 交尾率、正常発情周期出現率、受胎率、出産率。

表2. 結果の概要 (つづき)

親動物の臓器重量、肉眼的の病理所見、病理組織学的所見、原始卵胞数

世代		親 : P				親 : F1			
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
雄最終体重 (g)		445	455	456	432	471	↑498	471	464
雌最終体重 (g)		257	263	261	257	268	274	271	262
雄・親動物	脳 : A (mg)	2017	2036	2018	2027	2061	2067	2014	↓1973
	R (%)	0.456	0.449	0.445	0.473	0.440	↓0.418	0.429	0.428
	肝臓 : A (mg)	13636	14281	14628	↑14924	15079	↑16805	15542	↑16688
	R (%)	3.06	3.14	3.20	↑3.46	3.20	↑3.38	3.29	↑3.59
雌・親動物	脳 : A (mg)	1882	1892	1861	1874	1882	1906	1854	↓1829
	R (%)	0.735	0.720	0.714	0.730	0.707	0.698	0.686	0.700
	腎臓 : A (mg)	863	888	878	910	926	941	925	895
	R (%)	0.336	0.337	0.337	↑0.354	0.346	0.344	0.341	0.342
	卵巣 : A (mg)	60.1	62.6	↑66.2	65.5	66.1	64.4	65.6	64.7
	R (%)	0.0235	0.0238	0.0254	0.0255	0.0248	0.0235	0.0242	0.0247
	脾臓 : A (mg)	591	587	559	617	592	600	587	571
	R (%)	0.231	0.224	↓0.214	0.240	0.222	0.219	0.217	0.219
雄・親動物	肉眼的の病理所見	検体投与に起因する異常は認められなかった							
	病理組織学的所見 <sup>a</sup>	肝臓 : 小葉中心性肝細胞肥大	0/22		0/24	↑15/23	0/20	-	0/22
雌・親動物	肉眼的の病理所見	検体投与に起因する異常は認められなかった							
	病理組織学的所見	検体投与に起因する異常は認められなかった							
	原始卵胞数	-	-	-	-	253	-	-	246

体重、臓器重量、原始卵胞数は平均値。

臓器重量、病理組織学的所見は統計学的有意差が認められたものを記載。

a: 所見陽性動物数/検査動物数 (離乳児が得られなかった雌雄を含めない)。

A: 絶対重量、R: 相対重量 (体重比)。

多重比較検定: 体重、臓器重量 ↑↓  $p \leq 0.05$ , ↑↓  $p \leq 0.01$ 。

Fisherの直接確率計算法: 肉眼的の病理所見、病理組織学的所見 ↑↓  $p \leq 0.05$ , ↑↓  $p \leq 0.01$ 、

↑↓  $p \leq 0.001$ , Student *t* 検定: 卵胞数。

表2. 結果の概要 (つづき)

児動物の一般状態、性比、生存率、体重

世代		児:F1				児:F2				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
児動物	産児数 <sup>a</sup>	12.8	12.3	12.1	13.6	12.8	12.6	12.1	11.6	
	性比(雄/雌雄)	0.498	0.535	0.509	0.508	0.502	0.486	0.466	0.466	
	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった								
	生存率 (%) <sup>a</sup>	哺育0日	100.0	99.4	96.7	99.5	97.2	99.1	99.3	98.7
		哺育4日	98.5	97.6	99.4	98.7	99.5	99.8	99.3	98.7
		哺育7日	99.5	98.9	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		哺育14日	99.5	98.4	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		哺育21日	99.5	98.4	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	児動物	体重(g) <sup>a</sup>								
		雄	哺育0日	5.8	6.1	6.0	5.6	5.8	6.1	6.2
哺育4日 <sup>b</sup>			10.1	10.6	10.3	9.6	10.2	10.7	10.8	10.3
哺育7日			16.8	17.0	16.7	15.8	16.8	17.3	17.5	16.3
哺育14日			35.7	35.8	35.3	↓33.3	35.6	35.9	35.9	↓33.2
哺育21日			56.0	55.2	55.7	52.9	56.6	57.1	56.7	↓53.5
雌		哺育0日	5.5	5.7	5.8	5.4	5.6	5.8	5.8	5.6
		哺育4日 <sup>b</sup>	9.6	10.2	10.0	9.4	10.1	10.3	10.3	10.0
		哺育7日	15.8	16.5	16.2	15.4	16.7	16.7	16.7	15.9
		哺育14日	34.2	34.6	34.5	↓32.3	35.1	34.9	34.4	↓32.2
	哺育21日	53.4	53.4	53.8	↓50.2	54.7	54.5	53.8	↓50.8	

a: 平均値。

b: 児数調整後。

多重比較検定: 産児数、体重     $\uparrow \downarrow p \leq 0.05$ 、 $\uparrow \downarrow p \leq 0.01$ 。

Mann-Whitney U 検定: 一般状態所見。

Fisherの直接確率計算法: 性比。

ノンパラメトリック多重比較検定: 生存率。

表2. 結果の概要 (つづき)

児動物の臓器重量、肉眼的病理所見、病理組織学的所見

世代		児：F1				児：F2					
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000		
児動物	雄体重 (g)	79	80	80	↓74	81	83	82	↓77		
	雌体重 (g)	74	74	75	↓68	75	75	75	↓71		
	雄	脳：	A (mg)	1515	1530	1509	↓1453	1546	1568	1518	↓1470
			R (%)	1.92	1.93	1.90	1.96	1.92	1.89	1.86	1.92
		脾臓：	A (mg)	305	309	287	286	318	334	310	300
			R (%)	0.386	0.386	0.362	0.384	0.393	0.404	0.378	0.390
		胸腺：	A (mg)	261	272	279	266	288	291	288	280
			R (%)	0.329	0.341	0.351	0.357	0.356	0.350	0.351	0.363
	雌	脳：	A (mg)	1476	1475	1450	↓1398	1485	1481	1459	↓1407
			R (%)	2.01	2.00	1.95	2.06	2.00	1.96	1.96	1.99
		脾臓：	A (mg)	281	277	261	262	272	283	268	268
			R (%)	0.380	0.375	0.350	0.384	0.366	0.375	0.360	0.378
		胸腺：	A (mg)	262	270	285	250	265	273	277	273
			R (%)	0.355	0.366	0.382	0.367	0.356	0.362	0.371	0.386
	子宮：	A (mg)	62.4	65.7	66.3	62.0	63.5	60.2	60.6	65.2	
		R (%)	0.0848	0.0889	0.0889	0.0913	0.0855	0.0797	0.0812	0.0920	
	肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常は認められなかった								
	病理組織学的所見		検体投与に起因する異常は認められなかった								

表中の値は平均値。

A：絶対重量、R：相対重量 (体重比)。

多重比較検定：体重、臓器重量  $\uparrow\downarrow p \leq 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow p \leq 0.01$ 。

Mann-Whitney U 検定：肉眼的病理所見。Fisherの直接確率計算法：病理組織学的所見。

申請者注：脳重量の低下について

児動物に対する検体投与の影響として、20000 ppm群では哺育期間中における雌雄のF1及びF2哺育児の体重が有意に低下し、これら離乳児の脳の絶対重量が有意に低下した。また、F1世代の雌雄親動物では、20000 ppm群の脳重量の絶対値が対照群の値より有意に低かった。このため、対照群及び20000 ppm群の、F1及びF2世代の雌雄の離乳児、およびF1世代の雌雄親動物の脳について病理組織学的検査を実施したが、異常は認められなかった。これらのことから、今回認められた脳重量の低下は、組織学的変化を伴わず、哺育期間中の低体重に関連する変化であると考えられた。

(2) プロピリスルフロンのラットにおける催奇形性試験

(資料 8-2)

試験機関：財団法人 残留農業研究所  
[GLP対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

供試動物：Wistar Hannoverラット(BrlHan:WIST@Jcl[GALAS])、1群24匹  
交配開始時13週齢

投与期間：妊娠6日から妊娠19日までの14日間

投与方法：検体を1%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、100、300及び1000 mg/kg/dayの用量で妊娠6日から19日（交尾を認めた日を妊娠0日とした）までの14日間、毎日1回胃管を用いて経口投与した。投与容量は体重1 kg当り10 mLとし、投与日に最も近い妊娠日の体重に基づいて個体ごとに算出した。対照群の動物には1% CMC水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目：

母動物；臨床症状の有無を毎日少なくとも1回（投与期間中は2回）観察して所見を記録した。体重を妊娠0日、6日、9日、12日、15日、18日及び20日（剖検日）に測定した。妊娠9日以降の各体重値から妊娠6日の体重値を減じて体重増加量を算出した。体重測定時に飼料の給与量または残量を測定して摂餌量を算出した。妊娠20日に母動物を安楽死させて、剖検を行なった。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存胎児と死亡胚・胎児の数と子宮内における位置を記録した。黄体数及び着床数から着床前胚死亡率を、着床数及び死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率をそれぞれ求めた。妊娠20日の体重値から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とした。子宮内に受胎産物が肉眼的に認められない雌については、子宮を10%硫化アンモニウム水溶液で染色することによって妊娠早期における胚

死亡の有無を確認した。子宮内に受胎産物が肉眼的に認められない雌から得られたすべてのデータは、統計学的評価から除外した。

#### 生存胎児；

性を調べ、体重と胎盤の重量を測定し、外表及び体孔を検査した。各腹において約半数の胎児の胸部と腹部の軟組織を未固定内臓検査法に従って検査した。頭部はブアン液で固定後、Wilson法に準じてカミソリで粗大切片を作製し、眼球、脳及び舌を観察した。各腹の残りの胎児については、70%アルコールで固定後、アリザリン・レッドSとアルシアン・ブルーで染色した骨格標本作製し、骨格異常について検査を行なった。以上の検査は、観察者に母動物の投与用量を知らせない条件下で実施した。

#### 結 果：概要を次頁以降の表に示す。

母動物に対する検体投与の影響は、臨床所見、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見の各指標にいずれの用量の投与群においても認められなかった。体重増加量に100 mg/kg/day 群で妊娠6-15日に、300 mg/kg/day 群で妊娠6-15日と6-18日に統計学的に有意な低値がみられたが、1000 mg/kg/day 群では対照群との間に有意な差はみられなかったことから、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。また、妊娠子宮重量、黄体数、着床数及び着床前胚死亡率にも検体投与の影響は認められなかった。

胎児に対しては、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び性比の各指標に検体投与の影響は認められなかった。

奇形学的検査で、検体投与に関連すると考えられる奇形所見の出現頻度の増加も認められなかった。

変異に関して、300及び1000 mg/kg/day 群に検体投与の影響が認められた。これらの群では、過剰肋骨を持つ胎児の頻度が対照群と比較して有意に増加しており、それによって何らかの骨格変異を持つ胎児の頻度も対照群より有意に増加した。観察された過剰肋骨は、殆どが遠位端に軟骨のない短小過剰肋骨に分類された。しかし、これらの群では仙椎前椎骨数27の頻度に対照群との間で有意な差はみられず、仙椎前椎骨数の変化を伴わない過剰肋骨（短小過剰肋骨）は出生後に退化消失するという報告がある（Foulon, O. et al., Postnatal evolution of supernumerary ribs in rats after a single administration of sodium salicylate. J. Appl. Toxicol., 20:205-209, 2000）ことから、過剰肋骨の頻度の上昇は検体投与に関連する変化ではあるが、有害な影響ではないと考えられた。

また、1000 mg/kg/day 群で肋軟骨不連続の腹頻度が有意に高かったが、胎児頻度には有意差は認められず、対照群を含む他の試験群においても7割程度の腹に観察されていることから、検体投与との関連は明らかではないと考えられた。

以上の結果から、ラットの母動物及び胎児に対する本剤の無毒用量 (NOAEL) は1000 mg/kg/dayの用量であると考えられる。当該試験条件下で、最高用量である1000 mg/kg/dayにおいても検体投与に関連する奇形の発現は認められず、ラット胎児に対する催奇形性は陰性であると判断される。

結果の概要

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
1群当りの交配雌動物数		24	24	24	24
母	妊娠雌数	23	24	24	24
	死亡雌数	0	0	0	0
	帝王切開時の生存妊娠雌数	23	24	24	24
	全胚子が死亡吸収した雌数	0	0	0	0
	生存胎児の得られた雌数	23	24	24	24
	臨床所見	-			
	体重 (g) <sup>a</sup>	検体投与に起因する異常なし			
	妊娠0日	213±13	213±11	213±12	213±11
	妊娠6日	236±15	235±12	235±15	236±10
	妊娠9日	245±15	243±12	242±15	243±11
動物	妊娠12日	255±16	252±13	253±16	254±12
	妊娠15日	271±18	266±13	265±17	268±12
	妊娠18日	302±20	295±15	292±19	298±13
	妊娠20日	328±21	321±16	318±23	324±16
	体重増加量 (g) <sup>a</sup>				
	妊娠6-9日	9±5	7±3	7±4	7±3
	妊娠6-12日	19±6	17±6	18±4	18±5
	妊娠6-15日	35±6	30±8↓	31±6↓	32±5
	妊娠6-18日	66±10	60±10	58±12↓↓	62±7
	妊娠6-20日	92±10	86±11	83±17	88±10
摂餌量 (g/匹/日) <sup>a</sup>					
妊娠0-6日	17.0±1.8	17.0±2.0	17.0±2.1	17.2±1.2	
妊娠6-9日	18.1±2.5	17.8±2.0	17.7±2.2	18.1±1.9	
妊娠9-12日	19.0±2.4	18.2±2.3	18.9±2.3	18.5±1.6	
妊娠12-15日	18.8±2.1	17.9±2.3	18.6±1.8	17.9±1.4	
妊娠15-18日	20.6±1.9	19.9±1.8	20.2±2.0	19.5±1.4	
妊娠18-20日	19.7±2.2	19.4±1.8	19.4±2.1	18.9±2.0	
剖検所見	-				
妊娠子宮重量 (g) <sup>a</sup>	66±10	64±8	58±19	68±9	
補正体重 (g) <sup>a</sup>	262±18	257±13	259±16	256±13	
着床所見	検査腹数	23	24	24	24
	黄体数 <sup>a</sup>	14.3±2.6	13.5±1.0	12.9±2.7	14.1±1.7
	着床数 <sup>a</sup>	12.7±2.0	12.4±1.2	11.4±3.7	13.3±1.6
	着床前胚死亡率(%) <sup>b</sup>	10.1	7.6	14.0	6.1
	生存胎児数 <sup>a</sup>	12.0±2.2	11.8±1.4	10.6±3.6	12.8±1.7
	胚・胎児死亡率(%) <sup>b</sup>	5.5	5.2	6.6	3.8

<sup>a</sup>: 平均値±標準偏差、検定手法 Dunnett多重比較法またはDunnett型多重比較法

↑↓ p≤0.05; ↑↑ p≤0.01、

<sup>b</sup>: 平均値、検定手法 Dunnett型多重比較法 (統計学的有意差なし)



結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
検査腹数		23	24	24	24
胎	胎児体重 (mg) <sup>a</sup> 雄	3589±256	3525±258	3571±244	3507±186
	雌	3369±234	3393±240	3476±330	3334±212
胎盤重量 (mg) <sup>a</sup>		434±35	427±50	462±125	424±40
性比 (総雄胎児数/総生存胎児) <sup>b</sup>		0.484	0.473	0.539	0.484
胎	外表奇形 <sup>b</sup> ; 検査胎児数 (腹数)	277 (23)	283 (24)	254 (24)	306 (24)
	奇形所有胎児数	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	局所性浮腫	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	多指症	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臍帯ヘルニア		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
児	内臓奇形 <sup>b</sup> ; 検査胎児数 (腹数)	132 (23)	135 (24)	123 (22)	148 (24)
	奇形所有胎児数	0 (0)	2 (1)	1 (1)	2 (2)
	内臓逆位症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	側脳室拡張	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	小眼球症	0 (0)	2 (1)	0 (0)	1 (1)
	肺小型化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	腎臓欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	副腎暗赤色化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尿管欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	内臓変異 <sup>b</sup> ; 検査胎児数 (腹数)	132 (23)	135 (24)	123 (22)	148 (24)
変異所有胎児数	30 (18)	27 (16)	19 (11)	26 (14)	
胸腺頸部残留	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	
腎盂拡張	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	
左側臍動脈	29 (17)	24 (14)	17 (10)	26 (14)	

<sup>a</sup>: 平均値±標準偏差、検定手法: Dunnett多重比較法またはDunnett型多重比較法 (統計学的有意差なし)

<sup>b</sup>: 検定手法:  $\chi^2$ 検定法またはFisherの直接確率計算法 (統計学的有意差なし)

結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
胎	骨格奇形 ; 検査胎児数 (腹数)	145 (23)	148 (24)	131 (24)	158 (24)
	奇形所有胎児数	3 (3)	6 (5)	2 (2)	3 (3)
	末節骨過剰 (手)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸骨分節裂	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肋骨欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	肋軟骨分岐	2 (2)	4 (3)	1 (1)	3 (3)
	頸椎癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	頸椎体軟骨分離	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	末節骨過剰 (足)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	児	骨格変異 ; 検査胎児数 (腹数)	145 (23)	148 (24)	131 (24)
変異所有胎児数		85 (22)	88 (24)	95↑ (23)	120↑ (24)
胸骨分節配列異常		4 (4)	1 (1)	3 (3)	2 (2)
頸肋		4 (2)	2 (1)	0 (0)	3 (3)
肋軟骨不連続		43 (16)	47 (21)	51 (20)	64 (23↑)
過剰肋骨		55 (20)	62 (19)	72↑↑ (21)	100↑↑↑ (24)
波状肋骨		0 (0)	0 (0)	2 (1)	3 (2)
胸椎体二分骨化		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
腰仙移行椎		3 (3)	3 (3)	1 (1)	12 (8)
仙椎前椎骨数 27		7 (4)	4 (4)	3 (3)	10 (5)

検定手法 :  $\chi^2$ 検定法またはFisherの直接確率計算法 (↑  $p \leq 0.05$ , ↑↑  $p \leq 0.01$ , ↑↑↑  $p \leq 0.001$ )

過剰肋骨の分類<sup>1, 2)</sup>による胎児頻度 (%)

所見	投与量 (mg/kg/day)			
	0	100	300	1000
過剰肋骨	55/145 (37.9)	62/148 (41.9)	72/131 (55.0) ↑	100/158 (63.3) ↑↑↑
完全過剰肋骨	5/145 (3.4)	2/148 (1.4)	10/131 (7.6)	8/158 (5.1)
短小過剰肋骨	54/145 (37.2)	60/148 (40.5)	69/131 (52.7) ↑	96/158 (60.8) ↑↑↑

検定手法 :  $\chi^2$ 検定法 (↑  $p \leq 0.05$ , ↑↑  $p \leq 0.01$ , ↑↑↑  $p \leq 0.001$ )

申請者注 : 試験機関における過剰肋骨の発現頻度の背景データは、2003年及び2005年の2試験があり、胎児頻度 (腹頻度) は、それぞれ48.3% (95.7%) 及び35.7% (87.0%) であった。

参考文献

- 1) Foulon, O. et al., Postnatal evolution of supernumerary ribs in rats after a single administration of sodium salicylate. J. Appl. Toxicol., 20:205-209, 2000
- 2) Horimoto, M. et al., Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (Japanese version 1). Cong. Anom., 38:153-237, 1998

(3) プロピリスルフロンのウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-3)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所  
[GLP対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

供試動物：日本白色種妊娠ウサギ (Kb1:JW)、1群25匹  
交配開始時18週齢

投与期間：妊娠6日から妊娠27日までの22日間

投与方法：検体を1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、100、300及び1000 mg/kg/dayの用量で妊娠6日から27日（人工授精実施日を妊娠0日とした）までの22日間、毎日1回強制経口投与した。投与液の容量は体重1 kg当り5 mLとし、投与日に最も近い妊娠日の体重に基づいて個体ごとに算出した。対照群の動物には1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目：

母動物；臨床症状を毎日少なくとも1回（投与期間中は2回）観察して所見を記録した。体重は妊娠0日、6日、9日、12日、15日、18日、21日、24日、27日及び剖検日（妊娠28日）に測定した。妊娠9日以降の各体重値から妊娠6日の体重値を減じて体重増加量を算出した。摂餌量は妊娠0日から3日ごと、及び剖検日に測定した。妊娠28日に生存している母動物を安楽死させて帝王切開し、剖検を行なった。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存胎児と死亡胚・胎児の数と子宮内における位置を記録した。黄体数及び着床数から着床前胚死亡率を、着床数及び死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率を、それぞれ求めた。妊娠28日の体重値から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とした。子宮内に受胎産物が肉

眼的に認められない雌については、子宮を10%硫化アンモニウム水溶液で染色することによって着床痕の存在が確認された。子宮内に受胎産物が肉眼的に認められない雌から得られたすべてのデータは、統計学的評価から除外した。

生存胎児；体重と胎盤の重量を測定し、外表及び内臓異常の有無を検査するとともに、胎児の性を調べた。各腹において約半数の胎児の頭部を切断してブアン液で固定後、カミソリで粗大切片を作製して頭部組織を観察した。残りの胎児の頭部は、未固定の状態で冠状縫合に沿ってカミソリで割を入れて脳を観察し、頭部の皮膚を除去して眼球を検査した。切断・固定した頭部を除く胎児の骨格部分については、骨格標本作製し、骨格異常について検査を行った。

結 果：概要を表に示した。

母動物に対する検体投与の影響は、100、300及び1000 mg/kg/dayのいずれの群においても何も認められなかった。1000 mg/kg/day 群では、体重増加量が実験期間を通して対照群の値を下回ったものの、対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、体重、補正体重及び摂餌量のいずれにおいても対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。以上のことから、この群の体重増加量に対する検体投与の影響はないと考えられる。

胎児に対する検体投与の影響は、いずれの群においても認められず、検査項目に検体投与と関連すると思われる変化や異常はみられなかった。雌雄の生存胎児の平均体重に関して、1000 mg/kg/day 群の値（雄：34.8 g；雌：33.5 g）は対照群と比較して低値であったが、試験機関における背景データの範囲（雄の生存胎児の体重：34.5～41.0 g；雌の生存胎児の体重：32.8～39.5 g）内にあり、今回の試験の対照群と比較しても統計学的に有意な差は認められないことから、検体投与とは関係のない変動と考えられる。

また、内臓変異として胸腺頸部残留及び左総頸動脈の起始異常が各群で観察され、1000 mg/kg/day 群ではこれらの変異がみられた胎児の出現頻度と内臓変異所有胎児の出現頻度に有意な低下がみられた。内臓変異所有胎児、胸腺頸部残留ならびに左総頸動脈の起始異常の出現頻度についての試験機関における背景データの範囲は、それぞれ0.0～27.5%、0.0～12.0%ならびに0.0～22.5%であった。今回の試験におけるこれらの出現頻度は、対照群では21.9%、5.0%ならびに16.9%とやや高めに発現したのに対し、1000 mg/kg/day 群では8.2%、0.7%ならびに7.5%と低めに発現した。これらの出現頻度のデータを次表にまとめる。

所見	出現頻度 (%)		
	今回の試験群 (mg/kg/day)		背景データの範囲
	0	1000	
内臓変異所有胎児	21.9	8.2	0.0 ~ 27.5
胸腺頸部残留	5.0	0.7	0.0 ~ 12.0
左総頸動脈の起始異常	16.9	7.5	0.0 ~ 22.5

上述のデータから、今回みられた統計学的な有意差は、背景データの範囲内における発現の偏りによって生じた偶発的なものであり、検体投与とは関係のない変動と考えられる。

以上の結果から、ウサギの母動物及び胎児に対する本剤の無毒性量 (NOAEL) は1000 mg/kg/dayの用量であると考えられる。当該試験条件下で、検体投与によるウサギの胎児に対する発生毒性及び催奇形性は陰性であると判断される。

結果の概要

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
1群当りの動物数		25	25	24 <sup>a</sup>	25
母	妊娠雌数	25	25	24	25
	死亡雌数	0	0	0	0
	流産雌数	0	0	1	0
	帝王切開時に生存した妊娠雌数	25	25	23	25
	全胚子が死亡吸収した雌数 <sup>b</sup>	4	2	3	7
	生存胎児の得られた雌数	21	23	20	18
	臨床所見	-			
動物	体重 (g) <sup>c</sup>				
	妊娠0日	3527±208	3509±241	3498±266	3530±252
	妊娠6日	3665±227	3659±250	3631±260	3703±266
	妊娠9日	3694±229	3677±237	3662±263	3723±253
	妊娠12日	3730±246	3717±245	3690±252	3758±260
	妊娠15日	3810±267	3789±274	3740±249	3805±299
	妊娠18日	3838±277	3809±282	3774±261	3816±322
	妊娠21日	3887±272	3853±293	3815±266	3895±313
	妊娠24日	3935±259	3869±313	3858±285	3924±315
	妊娠27日	3955±253	3910±312	3906±247	3885±330
	妊娠28日	3972±266	3927±311	3918±251	3900±339
	体重増加量 (g) <sup>c</sup>				
	妊娠6-9日	29±28	18±36	31±55	20±46
	妊娠6-12日	66±49	59±49	58±73	55±34
	妊娠6-15日	145±87	131±94	109±141	103±79
	妊娠6-18日	174±95	151±114	143±135	113±155
	妊娠6-21日	223±91	195±137	184±164	192±148
	妊娠6-24日	270±92	210±172	227±186	221±169
	妊娠6-27日	291±113	252±186	262±216	183±262
妊娠6-28日	307±134	268±197	274±221	197±276	

a: 300 mg/kg/day群の1例（動物番号：60）は、ケージ内で暴れたことによって後肢歩行異常（両側後肢の引きずり歩行）を呈したため予後不良と判断し、妊娠14日に試験から除外して安楽死させた。従って、同投与群の動物数は24匹となった。

b: 子宮内に受胎産物が肉眼的に認められず、子宮を10%硫化アンモニウム水溶液で染色することによって着床痕の存在が確認された。今回の試験では着床前後の胚死亡率に検体投与の影響は何も認められないことから、この変化と検体投与との間に関連性があるとは考えられない。

c: 平均値±標準偏差（受胎産物が肉眼的に観察されない雌に関するすべてのデータは統計学的評価から除外した）

検定手法；Dunnell多重比較法またはDunnell型多重比較法（統計学的有意差なし）

結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
母	生存胎児の得られた雌数	21	23	20	18	
	摂餌量 (g/匹/日) <sup>a</sup>					
	妊娠0-3日	176±27	180±34	177±23	186±20	
	妊娠3-6日	182±29	188±36	182±24	195±24	
	妊娠6-9日	180±30	178±26	181±25	190±27	
	妊娠9-12日	160±35	171±31	168±28	179±30	
	妊娠12-15日	138±43	148±47	139±56	142±54	
	妊娠15-18日	152±42	155±51	151±58	142±69	
	妊娠18-21日	162±25	161±51	159±60	157±64	
	妊娠21-24日	150±28	140±53	139±50	128±55	
動物	剖検所見	-	検体投与に起因する異常は認められなかった			
	妊娠子宮重量 (g) <sup>a</sup>	425±99	427±82	430±109	403±92	
	補正体重 (g) <sup>a</sup>	3547±225	3499±296	3488±223	3497±362	
	着床所見	検査雌数	21	23	20	18
		黄体数 <sup>b</sup>	10.7±1.9	10.2±1.9	10.6±2.0	10.9±2.3
		着床数 <sup>b</sup>	8.7±2.0	9.0±2.0	9.1±2.0	9.1±2.7
		着床前胚死亡率 <sup>c</sup>	18.5%	12.4%	13.3%	18.0%
		生存胎児数 <sup>b</sup>	7.6±2.2	8.0±2.1	8.3±2.6	8.1±2.4
		胚・胎児死亡率 <sup>c</sup>	11.9%	11.2%	10.6%	9.8%
		胎児	検査腹数	21	23	20
児	胎児体重 (g) <sup>b</sup> ;	雄	37.7±4.8	37.1±5.9	36.8±5.7	34.8±7.9
		雌	36.1±6.4	36.2±5.9	36.1±5.2	33.5±7.6
	胎盤重量 (mg) <sup>b</sup>	5262±626	4983±788	4972±723	4962±855	
性比 (雄胎児数/総胎児数) <sup>c</sup>	0.519	0.432	0.539	0.486		

a: 平均値±標準偏差 (受胎産物が肉眼的に観察されない雌に関するすべてのデータは統計学的評価から除外した)

b: 平均値±標準偏差

c: 平均値

検定手法; Dunnett多重比較法またはDunnett型多重比較法、

Dunnett型多重比較法 (着床前胚死亡率と胚・胎児死亡率で実施) ならびに  $\chi^2$  検定法またはFisherの直接確率計算法 (性比で実施): 統計学的有意差なし

結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
胎	外表奇形；				
	検査胎児数 (腹数)	160 (21)	183 (23)	165 (20)	146 (18)
	奇形所有胎児数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	屈趾症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	内臓奇形；				
	固定頭部内臓奇形				
	検査胎児数 (腹数)	85 (21)	94 (23)	88 (20)	78 (18)
	奇形所有胎児数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	未固定頭部内臓奇形				
	検査胎児数 (腹数)	75 (21)	89 (23)	77 (20)	68 (18)
	奇形所有胎児数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体幹部内臓奇形				
検査胎児数 (腹数)	160 (21)	183 (23)	165 (20)	146 (18)	
奇形所有胎児数	3 (3)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	
左総頸動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	
肺葉癒合	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
精巣位置異常	2 (2)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	
児	内臓変異；				
	固定頭部内臓変異				
	検査胎児数 (腹数)	85 (21)	94 (23)	88 (20)	78 (18)
	変異所有胎児数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	未固定頭部内臓変異				
	検査胎児数 (腹数)	75 (21)	89 (23)	77 (20)	68 (18)
	変異所有胎児数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体幹部内臓変異				
	検査胎児数 (腹数)	160 (21)	183 (23)	165 (20)	146 (18)
	変異所有胎児数	35 (13)	29 (13)	25 (12)	12 ↓ (7)
	胸腺頸部残留	8 (5)	8 (7)	9 (4)	1 ↓ (1)
	左総頸動脈の起始異常	27 (11)	22 (11)	18 (10)	11 ↓ (6)

検定手法； $\chi^2$ 検定法またはFisherの直接確率計算法：(↓  $p \leq 0.05$ 、↓↓  $p \leq 0.01$ )



結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
胎	骨格奇形 ; 頭部骨格奇形				
	検査胎児数 (腹数)	75 (21)	89 (23)	77 (20)	68 (18)
	奇形所有胎児数	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	前頭骨癒合	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体幹部骨格奇形				
	検査胎児数 (腹数)	160 (21)	183 (23)	165 (20)	146 (18)
	奇形所有胎児数	3 (3)	1 (1)	4 (4)	3 (2)
	頸椎体半椎体	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	胸椎半椎	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
	胸椎体癒合	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尾椎体癒合	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肋骨分岐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
	肋骨欠損	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	胸骨分節癒合	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
分岐肋軟骨の接合を 伴う第一胸骨分節 の二分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
児	骨格変異 ; 頭部骨格変異				
	検査胎児数 (腹数)	75 (21)	89 (23)	77 (20)	68 (18)
	変異所有胎児数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体幹部骨格変異				
	検査胎児数 (腹数)	160 (21)	183 (23)	165 (20)	146 (18)
	変異所有胎児数	40 (16)	38 (15)	30 (14)	31 (13)
	胸椎体二分骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腰仙移行椎	3 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	仙椎前椎骨数 25	0 (0)	3 (2)	1 (1)	0 (0)
	仙椎前椎骨数 27	10 (7)	13 (6)	3 (3)	8 (6)
	頸肋	2 (2)	4 (3)	3 (3)	1 (1)
	過剰肋骨	36 (13)	29 (11)	25 (10)	30 (13)
	肋軟骨の接合を伴う 第一胸骨分節前過 剰骨化点	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸骨分節二分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
胸骨分節配列異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	

検定手法 ;  $\chi^2$ 検定法またはFisherの直接確率計算法 : ( $\downarrow p \leq 0.05$ ,  $\downarrow\downarrow p \leq 0.01$ )

## 9. 変異原性

### (1) プロピリスルフロンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 9-1)

試験機関：住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 4 株 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 株 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体は脱水ジメチルホルムアミドに溶解し、78.1~5000 µg/プレートの範囲の 6 又は 7 濃度で実施した。試験は 3 枚のプレートを用いてプレインキュベーション法で用量設定試験と本試験を各 1 回行った。

結果：結果を次頁の表 1 及び 2 に示した。

用量設定試験及び本試験の結果、S9 mix の有無にかかわらず、全ての用量で、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数が検体により対照群の 2 倍以上かつ用量に関連して増加することはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン及び 2-アミノアントラセンは明らかに復帰変異コロニー数を増加させた。

以上の結果より、プロピリスルフロンの原体は本試験条件下で復帰突然変異誘発性は有しないと判断された。

表1 用量設定試験の結果

(表中の数値は3プレートの平均値 ± 標準偏差)

DMF：脱水ジメチルホルムアミド

陽性対照物質

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

Na-azide： アジ化ナトリウム

9-AA： 9-アミノアクリジン

2-AA： 2-アミノアントラセン

\*：検体の析出が認められた。

†：検体による菌の生育阻害が認められた。

表2 本試験の結果

(表中の数値は3プレートの平均値 ± 標準偏差)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMF)	0	-	84 $\pm$ 14.7	8 $\pm$ 2.3	23 $\pm$ 2.1	32 $\pm$ 5.5	12 $\pm$ 1.0	
検体	156	-	99 $\pm$ 2.6	8 $\pm$ 3.5	17 $\pm$ 0.6	43 $\pm$ 1.0	9 $\pm$ 2.6	
	313	-	92 $\pm$ 3.2	7 $\pm$ 5.0	17 $\pm$ 1.5	40 $\pm$ 8.7	11 $\pm$ 1.5	
	625	-	89 $\pm$ 6.0	10 $\pm$ 0.6	24 $\pm$ 6.0	39 $\pm$ 8.3	14 $\pm$ 3.6	
	1250	-	82 $\pm$ 3.8	7 $\pm$ 1.5	18 $\pm$ 2.3	34 $\pm$ 1.5	11 $\pm$ 1.0	
	2500	-	71 $\pm$ 6.4	13 $\pm$ 2.5	20 $\pm$ 1.0	34 $\pm$ 5.0	12 $\pm$ 1.2	
	5000*	-	72 $\pm$ 2.1	4 $\pm$ 2.5	21 $\pm$ 1.5	20 $\pm$ 4.0	2 $\pm$ 1.7*	
溶媒対照 (DMF)	0	+	92 $\pm$ 10.0	11 $\pm$ 4.0	21 $\pm$ 2.1	37 $\pm$ 3.6	13 $\pm$ 1.0	
検体	156	+	86 $\pm$ 11.9	9 $\pm$ 2.5	23 $\pm$ 2.5	29 $\pm$ 6.4	12 $\pm$ 3.6	
	313	+	76 $\pm$ 16.4	12 $\pm$ 2.1	28 $\pm$ 4.4	39 $\pm$ 5.5	14 $\pm$ 2.1	
	625	+	89 $\pm$ 7.5	9 $\pm$ 3.8	27 $\pm$ 4.5	40 $\pm$ 6.2	9 $\pm$ 6.6	
	1250	+	84 $\pm$ 11.4	9 $\pm$ 1.0	27 $\pm$ 6.1	42 $\pm$ 8.9	6 $\pm$ 3.1	
	2500	+	88 $\pm$ 15.9	8 $\pm$ 1.2	25 $\pm$ 2.6	40 $\pm$ 8.1	8 $\pm$ 0.6	
	5000	+	38 $\pm$ 9.9 <sup>†</sup>	3 $\pm$ 0.6 <sup>‡</sup>	23 $\pm$ 1.7	41 $\pm$ 4.5	1 $\pm$ 1.2 <sup>‡</sup>	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	629 $\pm$ 12.7		109 $\pm$ 9.1		
	Na-azide	0.5	-		326 $\pm$ 5.7			
	AF-2	0.1	-				364 $\pm$ 18.3	
	9-AA	80	-					505 $\pm$ 61.6
	2-AA	1	+	586 $\pm$ 28.1				
	2-AA	2	+		168 $\pm$ 1.5			99 $\pm$ 11.1
	2-AA	10	+			418 $\pm$ 8.9		
	2-AA	0.5	+				207 $\pm$ 6.7	

DMF: 脱水ジメチルホルムアミド

陽性対照物質

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

Na-azide: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

\*: 検体の析出が認められた。

†: 検体による菌の生育阻害が認められた。

(2) プロピリスルフロロン原体のチャイニーズハムスターの肺由来細胞 (CHL/IU) を  
用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 9-2)

試験機関 : 住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

検体純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で検体の染色体異常誘発性を検定した。  
検体は 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液 (CMC-Na) に懸濁して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行なった。

結果 : 結果を次頁の表に示した。

S9 mix 存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの検体処理群においても、染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、プロピリスルフロロン原体は、本試験条件下において染色体異常誘発性を有しないと判断された。

	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理時間 (h)	標本作製時間 (h)	S9 Mix の有無	観察細胞数	構造異常								数的異常 (倍数体及び核内倍加)		増殖率 (%)	
							異常数					異常細胞(%)			判定	判定		
							ギャップ	染色分体型		染色体型		他	+G	-G				
								切断	交換	切断	交換							
試験 1	溶媒対照 (1%CMC Na)	10%	6	24	-	200	3	1	0	0	0	0	2.0	0.5	-	0.5	-	100
	検体	1250 #				200	1	3	1	0	0	0	2.0	1.5	-	1.0	-	89.5
		2500 #				200	2	4	1	0	0	0	3.5	2.5	-	2.5	-	82.6
		5000 #				200	2	2	0	0	1	0	2.5	1.5	-	2.5	-	79.8
	陽性対照 (MMC)	0.06				200	11	51	11	0	0	0	29.5	25.5	+	1.0	-	77.5
	溶媒対照 (1%CMC-Na)	10%	6	24	+	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-	0.5	-	100
	検体	1250 #				200	5	3	0	0	0	0	4.0	1.5	-	0.5	-	91.3
		2500 #				200	3	1	0	0	0	0	2.0	0.5	-	0.0	-	82.9
		5000 #				200	1	6	0	0	0	0	3.5	3.0	-	1.0	-	78.2
	陽性対照 (CP)	10				200	8	82	58	0	0	0	45.0	43.0	+	0.0	-	54.7
試験 2	溶媒対照 (1%CMC-Na)	10%	24	24	-	200	4	1	0	0	0	0	2.5	0.5	-	1.0	-	100
	検体	1250 #				200	1	3	0	0	1	0	2.5	2.0	-	1.0	-	71.7
		2500 #				200	1	3	0	0	0	0	2.0	1.5	-	0.5	-	67.3
		5000 #				200	2	3	0	0	2	0	3.5	2.5	-	1.0	-	61.7
	陽性対照 (MMC)	0.02				200	6	32	16	0	1	0	23.5	20.5	+	1.5	-	79.2
	溶媒対照 (1%CMC-Na)	10%	6	24	+	200	4	1	0	0	0	0	2.5	0.5	-	0.5	-	100
	検体	1250 #				200	1	2	1	0	0	0	2.0	1.5	-	1.0	-	89.6
		2500 #				200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	-	0.5	-	83.0
		5000 #				200	3	1	0	0	1	0	2.5	1.0	-	1.0	-	78.5
	陽性対照 (CP)	10				200	24	140	118	0	0	0	64.0	61.0	+	0.0	-	52.3

# : 検体の析出が認められた。

ギャップ : 染色分体型と染色体型を含む。

+G : ギャップを含む異常 -G : ギャップを除く異常

他 : 10 個以上の異常を有する細胞

判定 : - ; 陰性 (5%未満)、± ; 疑陽性 (5%以上 10%未満)、+ ; 陽性 (10%以上)

CMC-Na : カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

MMC : マイトマイシン C CP : シクロホスファミド

(3) プロピリスルフロンのマウスを用いた小核試験

(資料 9-3)

試験機関：住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度：

供試動物：Cr1j：CD1 (ICR) 系マウス、(8週齢、体重 30.53~37.77 g)  
1群雄5匹

試験方法：検体を1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液 (CMC-Na) に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。なお、陰性 (溶媒) 対照群に1%CMC-Na を同様に投与した。投与 24 又は 48 時間後に各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上にメタノールで固定後、5%ギムザ液で染色し骨髓標本を作製した。陽性対照群にはシクロホスファミド 60 mg/kg を単回経口投与して 24 時間後に標本を作製した。各個体あたり 2000 個の多染性赤血球を観察して小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。また、骨髓細胞に対する毒性を調べるため、各個体あたり 1000 個の赤血球を観察して赤血球 (多染性赤血球および正染性赤血球) 中の多染性赤血球の割合を調べた。

結果：骨髓標本の観察結果を表に示した。

いずれの投与群においても死亡ならびに毒性症状は認められなかった。いずれの検体投与群においても溶媒対照群と比較して全赤血球中の多染性赤血球の割合に統計学的に有意な減少は認められず、小核を有する多染性赤血球の出現頻度にも統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加した。

以上の結果から、本試験条件下において、プロピリスルフロンのマウス骨髓多染性赤血球に対して小核を誘発せず、染色体異常誘発性は有しないと判断された。

観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE <sup>a)</sup> % (平均値 ± SD)	PCE/(PCE+NCE) <sup>b)</sup> % (平均値 ± SD)
24	陰性対照 (1%CMC-Na)	— <sup>c)</sup>	雄	5	0.17 ± 0.115	50.0 ± 5.42
	検体	500	雄	5	0.13 ± 0.097	50.9 ± 4.22
		1000	雄	5	0.15 ± 0.112	48.4 ± 14.50
		2000	雄	5	0.14 ± 0.074	50.2 ± 6.98
	陽性対照 (CP)	60	雄	5	3.34 ± 1.405**	55.0 ± 8.80
48	陰性対照 (1%CMC-Na)	— <sup>c)</sup>	雄	5	0.10 ± 0.079	49.1 ± 7.16
	検体	2000	雄	5	0.13 ± 0.076	55.4 ± 3.04

統計学的解析：小核を有する多染性赤血球の出現頻度はKastenbaumとBowman法で、全赤血球に対する多染性赤血球の割合についてはt検定を行なった。

\*\*：p < 0.01

PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球、MNPCE：小核を有する多染性赤血球

CMC-Na：カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

CP：シクロホスファミド

<sup>a)</sup> 1個体につき2000個の多染性赤血球を観察した

<sup>b)</sup> 1個体につき1000個の赤血球を観察した

<sup>c)</sup> 10 mL/kg



10. 生体の機能に及ぼす影響

プロピリスルフロンの原体における薬理試験

(資料 10)

試験機関：(株)パナファーム・ラボラトリーズ  
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

1. ラットの中樞神経系に対する作用

1) 一般状態及び行動に及ぼす影響

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、投与時週齢；6 週齢、1 群 雌雄 各 3 匹

投与時体重；雄 168.7~188.7 g、雌 129.4~139.2 g

投与方法：コーンオイルに懸濁した検体を 0、125、500、2000 mg/kg の投与量で経口投与し（投与容量：10 mL/kg）、投与前、投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に Irwin の変法に準じて、一般症状及び行動を観察した。

結果：雌雄いずれにも 125、500 及び 2000 mg/kg 投与後 0.5~24 時間に異常及び変化は認められなかった。

2) 自発運動量に及ぼす影響

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット、投与時週齢；6 週齢、1 群 雄 5 匹

投与時体重；168.5~184.3 g

投与方法：コーンオイルに懸濁した検体を 0、125、500、2000 mg/kg の投与量で経口投与した（投与容量：10 mL/kg）。投与 2 時間後に自発運動センサーを用いて 90 分間測定し、10 分毎の自発運動量を収集・解析した。

結果：500 及び 2000 mg/kg 投与群の測定開始後 10 分間の自発運動量に、対照群と比較して有意な低値が認められた。結果を表 1 に示す。

表 1 ラットにおける自発運動量

投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント/10 分)								
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
0	322 ±53	181 ±112	89 ±95	25 ±40	23 ±37	38 ±39	62 ±96	64 ±85	56 ±71
125	273 ±13	79 ±31	1 ±2	4 ±4	2 ±4	8 ±6	9 ±13	26 ±51	47 ±33
500	203** ±70	146 ±48	66 ±72	59 ±81	57 ±99	40 ±57	43 ±87	27 ±54	20 ±27
2000	204* ±65	91 ±71	40 ±63	1 ±1	51 ±69	39 ±31	16 ±24	40 ±56	52 ±55

測定開始前 120 分に検体投与、各値は平均±SD を示す。

Dunnett の多重比較検定：\* p<0.05、\*\* p<0.01

この変化は測定開始後 10 分間に限った一過性の変化であり、明確な用量依存性の認められない変化であった。また、一般症状及び行動に及ぼす影響試験では中枢神経抑制作用を示唆する変化は認められず、ペンテトラゾール誘発痙攣の協力作用及び拮抗作用試験においても何ら影響が認められなかった。従って、本検体投与による中枢神経系への明確な影響はないと考えられた。

3) ペンテトラゾール誘発痙攣に対する協力作用

供試動物：Cr1:CD(SD)系ラット、投与時週齢；6週齢、1群 雄 10匹

投与時体重；178.5～203.0 g

投与方法：コーンオイルに懸濁した検体を0、125、500、2000 mg/kgの投与量で経口投与した（投与容量：10 mL/kg）。投与2時間後にペンテトラゾールを45 mg/kg 腹腔内投与（5 mL/kg）し、その後30分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の有無を観察した。

結果：全ての投与群において、ペンテトラゾール腹腔内投与後30分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の発現例数に、対照群との有意な差は認められなかった。

4) ペンテトラゾール誘発痙攣に対する拮抗作用

供試動物：Cr1:CD(SD)系ラット、投与時週齢；6週齢、1群 雄 10匹

投与時体重；178.9～200.9 g

投与方法：コーンオイルに懸濁した検体を0、125、500、2000 mg/kgの投与量で経口投与した（投与容量：10 mL/kg）。投与2時間後にペンテトラゾールを90 mg/kg 腹腔内投与（5 mL/kg）し、その後30分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の有無を観察した。

結果：全ての投与群において、ペンテトラゾール腹腔内投与後30分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の発現例数に、対照群との有意な差は認められなかった。

2. ラットの腎泌尿器系に対する作用

1) 尿量・尿中電解質に及ぼす影響

供試動物：Cr1:CD(SD)系ラット、投与時週齢；6週齢、1群 雄 10匹

投与時体重；188.7～220.6 g

投与方法：コーンオイルに懸濁した検体を0、125、500、2000 mg/kgの投与量で経口投与した（投与容量：10 mL/kg）。投与後ただちに生理食塩液 2.5 mL/100 gを経口投与し、投与後6時間の自然排泄尿を採取し、尿量、尿浸透圧、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ 濃度を測定した。また、各電解質濃度及び尿量から $\text{Na}^+$ 、

K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>排泄量を算出した。

結 果：全ての投与群において、尿量、尿浸透圧、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>排泄量に对照群と比較して有意な差はなかった。

### 3. ラットの呼吸器系に対する作用

供試動物：Cr1:CD(SD)系ラット、投与時週齢；6週齢、1群 雄 6匹

投与時体重；164.3～209.7 g

投与方法：コーンオイルに懸濁した検体を0、125、500、2000 mg/kgの投与量で経口投与した（投与容量：10 mL/kg）。投与前、投与0.5、1、2、4及び8時間後における呼吸数、1回換気量及び分時換気量を測定した。

結 果：全ての投与群において、呼吸数、1回換気量及び分時換気量に对照群と比較して有意な差はなかった。

### 4. イヌの循環器系に対する作用

供試動物：ビーグル犬、投与時月齢；9～12ヶ月齢、1群 雄 4匹

投与時体重；10.6～13.1 kg

麻酔下で血圧・心電図送信機を腰部皮下に、送信機からのカテーテルを大腿動脈に、心電図用電極を胸部及び腹部皮下に留置し、術後10～27日以上経過した動物を使用した。

投与方法：検体はコーンオイルに懸濁した。0、125、500、2000 mg/kgの順に、6日間隔で4匹の動物に経口投与した（投与容量：5 mL/kg）。データ取得・実時間解析システムを用いて投与前、投与0.5、1、2、4、8及び24時間後に以下のパラメータを求めた。血圧及び心電図は無麻酔下で測定した。

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、心電図（PQ間隔、QRS群持続時間、QT間隔及びQTc）
---

結 果：血圧、心拍数及び心電図に関し、对照群と比較して有意な差がみられた検査項目の結果を表2及び表3に示す。

表2 イヌ血圧における検体の影響 (単位: mmHg)

投与量 (mg/kg)	B. A.	投与後時間 (hr)						
		0.5	1	2	4	8	24	
収縮期 血圧	0	137±6	131±12	129±10	136±9	131±6	128±3	131±10
	125	131±9	131±9	121±10	126±7	131±8	125±6	123±6
	500	128±7	120±4	124±8	123±3	121±9	116±11	122±8
	2000	123±8	117±9	116±9	115±10**	120±11	122±15	119±8
拡張期 血圧	0	88±6	85±10	81±8	86±9	79±10	69±14	81±9
	125	84±11	84±6	72±11	77±9	81±7	77±9	76±9
	500	79±8	72±6	72±9	72±3	71±8	68±10	74±7
	2000	76±10	73±8	72±9	67±12*	73±10	72±12	72±8
平均 血圧	0	109±6	105±9	101±8	106±7	99±7	92±9	101±7
	125	104±8	103±6	93±10	96±7	101±6	96±7	95±7
	500	100±7	92±4*	92±9	93±3	92±7	88±10	93±7
	2000	96±9	92±8*	90±9	86±11**	92±10	91±13	91±7

B. A. : 投与前、各値は平均±SDを示す。

Dunnettの多重比較検定: \* p<0.05, \*\* p<0.01

表3 イヌ心電図における検体の影響 (単位: ミリ秒)

投与量 (mg/kg)	B. A.	投与後時間 (hr)						
		0.5	1	2	4	8	24	
QRS 群持続 時間	0	40±1	40±1	40±1	40±1	40±1	40±1	42±1
	125	40±1	41±1	40±1	41±1	39±1	41±1	40±1
	500	40±2	41±1	40±1	40±1	38±1	40±1	40±1
	2000	40±1	40±1	40±1	41±1*	42±1*	40±2	40±3

B. A. : 投与前、各値は平均±SDを示す。

Dunnettの多重比較検定: \* p<0.05

500及び2000 mg/kg投与後0.5時間の平均血圧、2000 mg/kg投与後2時間の収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧に有意な低値が認められた。これら血圧の変化は、投与前値との比較では軽微な変化であり、個体別に見ると対照群にも同程度の低下を示す例が認められることから、検体投与と関連のない偶発的な変化と考えられた。

2000 mg/kg投与後2時間及び4時間のQRS群持続時間に有意な延長が認められたが、背景データの変動範囲内(平均±SD: 39±3、平均-2SD: 33、平均+2SD: 45、n=28、投与前値の集計)の軽微な変化であり、心拍数に対照群との有意な差は認められなかったことから、検体投与と関連のない偶発的な変化と考えられた。

その他の検査項目には、いずれの投与群及び測定時点においても、対照群との有意な差は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件における本剤の自発運動量に対する無影響量は125 mg/kgと推察されたが、中枢神経系に対しては2000 mg/kgの投与量まで明らかな影響を及ぼさ

ないと考えられた。また、循環器系、腎泌尿器系並びに呼吸器系に対しても、2000 mg/kgの投与量まで影響を及ぼさないと考えられた。

プロピリスルフロンの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	ラット	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 3 ♀ : 3	♂ : - ♀ : -	♂ : 2000 ♀ : 2000	作用なし
			125				
			500				
			2000				
中枢神経系	ラット	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 5	500	125	500 及び 2000 mg/kg 投与群 で測定開始後 10分間の自発 運動量低下
			125				
			500				
			2000				
中枢神経系	ラット	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 10	-	2000	作用なし
			125				
			500				
			2000				
中枢神経系	ラット	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 10	-	2000	作用なし
			125				
			500				
			2000				
腎泌尿器系	ラット	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 10	-	2000	作用なし
			125				
			500				
			2000				
呼吸器系	ラット	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 6	-	2000	作用なし
			125				
			500				
			2000				
循環器系	イヌ	経口 (コーンオイル)	0	♂ : 4	-	2000	作用なし
			125				
			500				
			2000				