

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

(1) 単剤

- ① 種類：ピラフルフェンエチル(2.0%)水和剤
名称：エコパートフロアブル

1) 公園等で使用する場合は、散布中および散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立札を立てるなど配慮し、人畜に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

- ② 種類：ピラフルフェンエチル(0.4%)乳剤
名称：デンカン乳剤

1) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。

2) 原液は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(2) 混合剤

- ① 種類：グリホサートイソプロピルアミン塩・ピラフルフェンエチル(30.0%+0.16%)水和剤
名称：サンダーボルト 007

1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗すること。

2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする事。

3) 公園、堤とう等で使用する場合は散布中および散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立札を立てるなど配慮し、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

人畜に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

4) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2. 解毒法および治療法

なし

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関報告年	記載頁
T-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ > 5000	(1995)	102
T-1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000	(1998)	103
T-2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0, 2000, 5000	♂♀ > 5000	(1995)	104
T-2-1	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000	(1998)	105
T-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ > 2000	(1995)	106
T-4 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 ダスト	♂♀ 5.03 mg / ℓ	♂♀ > 5.03mg / ℓ	(1995)	107
T-8 GLP	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	洗眼群 6 非洗眼群 3	点眼	0.1g / 眼	軽度	(1995)	109
T-10 GLP	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5 g / 6 cm ²	刺激性なし	(1995)	111
T-12 GLP	皮膚感作性 Maximization法 2日間観察	モルモット	♂♀各10 対照群 ♂♀各 5	感作:10% 皮内 30% 塗布 誘発:5 及び 30% 塗布	感作性なし	(1995)	112	
T-62	急性神経毒性	試験を省略。						114
T-63	急性遅発性 神経毒性	試験を省略。						115
T-14 GLP	90日間反復経口 投与毒性 回復8週間	ラット	♂ 10 ♀ 10 ♂ 5 ♀ 5	混餌	0, 200, 1000 5000, 15000 ppm ♂ 0,178, 85.6, 455.5, 1489.4 ♀ 0, 19.4, 95.4, 499.0, 1502.9	♂♀ 5000 ppm ♂ 455.5 ♀ 499.0	(1994)	116

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関報告年	記載頁
T-15 GLP	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口カプセル	♂♀ 0, 40, 200, 1000	♂♀ 1000	(1995)	123
T-64 GLP	21日間反復経皮投与毒性	試験を省略。						128
T-65	90日間反復吸入毒性	試験を省略。						129
T-66	反復経口投与神経毒性	試験を省略。						130
T-67	28日間反復投与遅発性神経毒性	試験を省略。						131
T-16 GLP	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口カプセル	♂♀ 0, 40, 200, 1000	♂♀ 1000	(1996)	132
T-17 GLP	2年間反復経口投与毒性/発がん性併合	ラット	♂ 70 ♀ 70	混餌	0, 80, 400, 2000, 10000 ppm ♂ 0, 34, 172, 867, 468.1 ♀ 0, 44, 218, 111.5, 578.5	♂♀ 400 ppm ♂ 172 ♀ 21.8 発がん性なし	(1996)	137
T-18 GLP	発がん性18ヶ月	マウス	♂ 60 ♀ 60	混餌	0, 200, 1000, 5000 ppm ♂ 0, 20, 99, 109.7, 546.8 ♀ 0, 19, 58, 98.30, 523.7	♂♀ 200 ppm ♂ 20.99 ♀ 19.58 肝細胞癌腫の発生が、1000 ppm 群雄及び5000ppm 群雌雄で増加	(1996)	160
	発がん性18ヶ月追加病理検査	マウス 肝臓	♂ 3	混餌	5000 4種の特種染色	クッパー細胞中にホール染色陽性顆粒を認め、ポルフィリン色素と推定		174

*: 食品安全委員会未評価の資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関報告年	記載頁
T-21 GLP	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂ 24 ♀ 24	混餌	0, 100, 1000, 10000 ppm P世代 ♂ 0, 6.84, 70.8, 721, ♀ 0, 7.78, 80.1, 813 F ₁ 世代 ♂ 0, 8.10, 82.3, 844 ♀ 0, 9.06, 91.2, 901	親動物 ♂ ♀ 1000 ppm P世代 ♂ 70.8, ♀ 80.1 F ₁ 世代 ♂ 82.3, ♀ 91.2 児動物 ♂ ♀ 1000 oom 繁殖性 1000 ppm ♂ 70.8, ♀ 80.1 繁殖性に影響なし	(1996)	175
T-22 GLP	催奇形性	ラット	♀ 22	経口	0, 100, 300, 1000	親動物:1000 胎児動物:1000 催奇形性なし	(1995)	185
T-23 GLP	催奇形性	ウサギ	♀ 15	経口	0, 20, 60, 150	親動物:20 胎児動物:150 催奇形性なし	(1996)	190
T-24 GLP	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	156.3~5000 μg/プレート	陰性	(1994)	195
T-25 GLP	変異原性 (復帰変異)	マウスリンパ 腫細胞		<i>in vitro</i>	10~200 μg/ml	+S9で 極弱陽性	(1994)	198
T-25-1 GLP	変異原性 (復帰変異)	マウスリンパ 腫細胞		<i>in vitro</i>	10~350 μg/ml	陰性	(1998)	201
T-26 GLP	変異原性 (染色体異常)	ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	650~2600 μg/ml	陰性	(1994)	203
T-27 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ ♀ 各 5~15	経口	2500, 5000	陰性	(1994)	206
T-28 GLP	変異原性 (DNA修復)	枯草菌		<i>in vitro</i>	343.75~5500 μg/ディスク	陰性	(1994)	210
T-28-1 GLP	変異原性 (UDS)	ラット	♂ 4	経口	600, 2000	陰性	(1998)	212

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関報告年	記載頁
T-29	生体機能に及ぼす影響	マウス	♂ 3 ♀ 3	腹腔内	0, 78.1, 313, 1250, 5000	♂ ♀ 313	(1996)	214
	(一般定状及び呼吸・循環器)	ウサギ	♂ 3	経口	0, 313, 1250, 5000	♂ 313		
T-17-1	肝障害性	ラット	♂ 4	混餌	0, 500, 10000 20000 ppm	< 500 ppm		217
T-17-2	肝の脂質過酸化、β酸化能、カタラーゼ活性、8-OH-dG	ラット	脂質過酸化、8-OH-dG: ♂ 5	混餌				222
			β酸化、カタラーゼ活性: ♂ 4					
T-19	肝薬物代謝酵素活性	マウス	♂ 5	<i>in vivo</i>				224
				経口				
				混餌				
T-20	肝PCNA染色	マウス (発がん性)	♂ 8 ♀ 8	混餌	0, 200, 1000 5000 ppm ♂ : 0, 20, 99, 109.7, 546.8, ♀ : 0, 19.58, 98.3, 523.7	♂ ♀ 200 ppm ♂ 20.99 ♀ 19.58		227
T-20-1	肝障害性	マウス	♂ 5	混餌	0, 3000, 5000 10000 ppm	< 3000 ppm		229
T-20-2	ポルフィリン蓄積性	マウス	♂ 5	<i>in vivo</i>				233
		ラット	♂ 4	混餌				
T-20-3	肝の脂質過酸化、β酸化能、カタラーゼ活性、8-OH-dG	マウス	♂ 5	混餌				237
	肝ミトコンドリア呼吸能に及ぼす影響	ラット	♂ 2-3	混餌				239

*: 食品安全委員会未評価の資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 報告年	記載頁
T-30 GLP	急性毒性 混在物 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	300, 1000, 3000, 5000	♂ ♀ > 5000	(1997)	243
T-31 GLP	急性毒性 混在物 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	300, 1000, 3000, 5000	♂ ♀ > 5000	(1997)	244
T-32 GLP	急性毒性 混在物 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	300, 1000, 3000, 5000	♂ ♀ > 5000	(1997)	245
T-33 GLP	急性毒性 混在物 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	300, 1000, 3000, 5000	♂ ♀ > 5000	(1997)	246
T-34 GLP	急性毒性 代謝物 (B) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	1000, 3000, 5000	♂ 1000~ 3000 ♀ 3000	(1997)	247
T-35 GLP	急性毒性 代謝物 (C) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	1000, 3000, 5000	♂ ♀ > 5000	(1997)	248
T-36 GLP	急性毒性 代謝物 (D) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	1000, 3000, 5000	♂ > 5000 ♀ 3000~ 5000	(1997)	249

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 報告年	記載頁
T-37 GLP	変異原性 混在物 (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	3125~5000 μg/プレート	陰性	(1996)	250
T-38 GLP	変異原性 混在物 (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	156~5000 μg/プレート	陰性	(1996)	252
T-39 GLP	変異原性 混在物 (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	3125~5000 μg/プレート	陰性	(1996)	254
T-40 GLP	変異原性 混在物 (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	3125~5000 μg/プレート	陰性	(1996)	256
T-41 GLP	変異原性 混在物 (B) (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	3125~5000 μg/プレート	陰性	(1996)	258
T-42 GLP	変異原性 混在物 (C) (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	9.79~3125 μg/プレート	陰性	(1996)	260
T-43 GLP	変異原性 混在物 (D) (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌		<i>in vitro</i>	4.88~5000 μg/プレート	陰性	(1996)	263

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関報告年	記載頁
T-5 GLP	急性毒性 2%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000	(1996)	267
T-6 GLP	急性毒性 2%水和剤 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000	(1996)	268
T-7 GLP	急性毒性 2%水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ > 2000	日本農薬 (1996)	269
T-68	急性毒性 2%水和剤 吸入投与							270
T-9 GLP	眼刺激性 2%水和剤 3日間観察	ウサギ	洗眼群 6 非洗眼群 3	点眼	0.1ml/眼	刺激性なし	(1996)	271
T-11 GLP	皮膚刺激性 2%水和剤 3日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5ml/6 cm ²	刺激性なし	(1996)	272
T-13 GLP	皮膚感作性 Maximization法 2%水和剤 2日間観察	モルモット	♂♀各10 対照群 ♂♀各5	感作:50% 皮内 100% 塗布 誘発:30 及び 100% 塗布		感作性なし	(1996)	273
T-44 GLP	急性毒性 0.4%乳剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	0、5000	♂♀ >5000	(1998)	275
T-45 GLP	急性毒性 0.4%乳剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	0、2000	♂♀ >2000	(1998)	276
T-69	急性毒性 0.4%乳剤 吸入投与							277

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関報告年	記載頁
T-46 GLP	眼刺激性 0.4%乳剤 21日間観察	ウサギ	洗眼群 3 非洗眼群 6	点眼	0.1ml/眼	重度の 刺激性	(1998)	278
T-47 GLP	眼刺激性 0.4%乳剤 50倍希釈液 3日間観察	ウサギ	洗眼群 3 非洗眼群 3	点眼	0.1ml/眼	軽度の 刺激性	(2000)	280
T-48 GLP	皮膚刺激性 0.4%乳剤 14日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5ml/6 cm ²	重度の 刺激性	(1998)	282
T-49 GLP	皮膚刺激性 0.4%乳剤 50倍希釈液 3日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5ml/6 cm ²	刺激性なし	(2000)	283
T-50 GLP	皮膚感作性 Buehler法 0.4%乳剤 2日間観察	モルモット	試験群 ♂20 陰性対照群 ♂ 10 陽性対照群 ♂10	感作:100% 塗布 誘発:50% 塗布		感作性なし	(1998)	284
T-51 GLP	急性毒性 0.19%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	0, 753, 1016, 1372, 1852, 2500	♂1422 ♀ 1410	(1996)	286
T-52 GLP	急性毒性 0.19%フロアブル 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0, 903, 1219, 1646, 2222, 3000	♂2023 ♀ 1912	(1996)	287
T-53 GLP	急性毒性 0.19%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	0, 2000	♂ ♀ > 2000	(1996)	288
T-70	急性毒性 0.19%フロアブル 吸入投与							289
T-54 GLP	眼刺激性 0.19%フロアブル 21日間観察	ウサギ	洗眼群 3 非洗眼群 6	点眼	0.1ml/眼	極軽度の 刺激性	(1996)	290

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 -期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 報告年	記載頁
T-55 GLP	皮膚刺激性 0.19%フロアブル 14日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5ml/ 6 cm ²	刺激性なし	(1996)	292
T-56 GLP	皮膚感作性 Buehler法 0.19%フロアブル 2日間観察	モルモット	試験群 ♂20 陰性対照群 ♂ 5 陽性対照群 ♂10	感作:100% 塗布 誘発:100% 塗布		感作性なし	(1996)	293
T-57 GLP	急性毒性 0.16%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	5000	♂♀> 5000	(1999)	295
T-58 GLP	急性毒性 0.16%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂♀> 2000	(1999)	296
T-71	急性毒性 0.16%フロアブル 吸入投与							297
T-59 GLP	眼刺激性 0.16%フロアブル 21日間観察	ウサギ	洗眼群 3 非洗眼群 6	点眼	0.1ml/眼	軽微の 刺激性	(1999)	298
T-60 GLP	皮膚刺激性 0.19%フロアブル 21日間観察	ウサギ	非洗眼群 6	貼付	0.5ml/ 6 cm ²	軽度の 刺激性	(1999)	299
T-61 GLP	皮膚感作性 Buehler法 0.16%フロアブル 2日間観察	モルモット	試験群 ♀20 陰性対照群 ♀10 陽性対照群 ♀10	感作:100% 塗布 誘発:75および100% 塗布		感作性なし	(1999)	300

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-1)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年: 1995年

検体の純度 : %

試験動物 : SD系ラット、試験開始時6週齢、体重; 雄160~181g、雌116~130g、1群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体をコーン油に懸濁して単回強制経口投与した。投与前18時間および投与後3時間絶食した。

観察項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000
死亡開始および終了時間	死亡例はみられなかった
症状発現および消失時間	症状発現例はみられなかった
無影響量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	5000

投与後1日まで肛門周囲の被毛汚染、下痢および軟便が認められたが、これらの症状は溶媒対照群にもみられていることから、検体投与の影響ではないと考えられた。剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-1-1)

試験機関:

報告書作成年:1998年

試験目的 : 投与溶媒を油性および水溶媒とした場合の急性経口毒性を比較検討する。

検体の純度 : %

試験動物 : SD系ラット、6週齢、体重;雄149~158g 雌116~120g、1群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体をコーン油および0.5%CMC水溶液に懸濁して単回強制経口投与した。
投与前16~18時間および投与後3時間絶食した。

観察項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与溶媒	コーン油	0.5% CMC
投与方法	経口	経口
投与量(mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始および終了時期	死亡例はみられなかった	死亡例はみられなかった
症状発現および終了時間	症状発現例はみられなかった	症状発現例はみられなかった
無影響量(mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	5000	5000

コーン油を投与溶媒とした雌雄で投与後6時間から1日に、生殖器周囲の被毛汚染が認められたが、投与溶媒による軟便のためと考えられた。剖検所見に異常は認められなかった。

以上の結果、本試験条件下では投与溶媒の違いによる急性経口毒性の差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-2)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1995年

検体の純度 : %
試験動物 : ICR 系マウス、試験開始時6週齢、体重;雄34~37g 雌26~29g、
1群雌雄各5匹
試験期間 : 14日間観察
方法 : 検体をコーン油に懸濁して単回強制経口投与した。投与前4時間および投与後1時間絶食した。
観察項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。
結果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	0、2000、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000
死亡開始および終了時間	死亡例はみられなかった
症状発現および消失時間	投与後6時間から発現 投与後12日に消失
無影響量(mg/kg)	雄 < 2000、雌 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

2000および5000 mg/kg 群雄に被毛粗剛、ならびに5000 mg/kg 群雄1例に自発運動の低下が観察された。剖検所見では、5000 mg/kg 群雄1例に胸腺萎縮が認められた。

4) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-2-1)

試験機関:

報告書作成年: 1998年

試験目的 : 投与溶媒を油性および水溶媒とした場合の急性経口毒性を比較検討する。

検体の純度 : %

試験動物 : ddY 系マウス、6週齢、体重; 雄30~32g 雌23~25g
1群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体をコーン油および0.5%CMC水溶液に懸濁して単回強制経口投与した。
投与前3~4時間および投与後1時間絶食した。

観察項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織
の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与溶媒	コーン油	0.5% CMC
投与方法	経口	経口
投与量(mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始および終了時期	死亡例はみられなかった	死亡例はみられなかった
症状発現および終了時間	症状発現例はみられなかった	症状発現例はみられなかった
無影響量(mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	5000

コーン油を投与溶媒とした雌雄で投与後3から6時間に生殖器周囲の被毛汚染が認められたが、投与溶媒による軟便のためと考えられた。剖検所見に異常は認められなかった。

以上の結果、本試験条件下では投与溶媒の違いによる急性経口毒性の差はなかった。

5) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-3)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1995年, 1997年(病理組織学的検査)*

- 検体の純度 : %
- 試験動物 : SD系ラット、試験開始時雄7週齢、雌12週齢、体重;雄257~272g、雌232~248g、1群雌雄各5匹
- 試験期間 : 14日間観察
- 方法 : 検体を蒸留水でペースト状に調製して剪毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。
- 観察項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査および肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。
- 結果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始および終了時間	死亡例はみられなかった
症状発現および消失時間	投与後6時間から発現 投与後12日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

雌1例に流涙、ならびに雄で投与後14日に有意な体重低下が観察された。剖検所見では、雄1例の右精巢上体頭部に白色巢および雌1例の右卵巢に円形嚢胞がみられた。常法により調製した薄切標本の病理組織学的検査により各々、本系統のラットで通常にみられる精子肉芽腫およびInclusion cystと診断され、検体投与の影響ではないと考えられた*)。投与部位の皮膚に刺激性変化等の異常は認められなかった。

*: 病理組織学的検査は1997年に実施。

6)ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-4)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1995年

検体の純度 : %

試験動物 :SD系ラット、試験開始時雄6週齢、雌9週齢、体重;雄195~237g、雌196~232g、
1群雌雄各5匹

試験期間 :14日間観察

方法 :超遠心ミルで微粉碎した検体をWright装置によりダストを発生させ4時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフィルターにより捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件 :

設定濃度 (mg/l)	12.23
実際濃度 (mg/l)	5.03
粒子径分布(%) ¹⁾	
< 0.52 (μm)	1.3
< 0.93	2.7
< 1.55	5.9
< 3.5	14.1
< 6.0	29.3
< 9.8	52.4
≥ 9.8	47.6
空気力学的質量中位径 (μm)	11.48
呼吸可能な粒子(< 6.0 μm)の割合(%)	29.3
チャンバー容積 (l)	60
チャンパー内通気量 (l/分)	18.2
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

¹⁾:重量測定法により4回測定した平均

観察項目 :暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施し、体重ならびに肝、肺および腎重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/l)	5.03
LC ₅₀ (mg/l)	> 5.03
死亡開始および終了時間	死亡例はみられなかった
症状発現および消失時間	暴露終了15分後から発現 4時間後に消失
無影響濃度 (mg/l)	—
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/l)	5.03

暴露中に観察された呼吸数の減少および呼吸深大は、微粒子の吸入による非特異的な反応と考えられた。暴露終了30分後に全暴露動物に被毛湿潤が観察されたが、60分後には消失した。肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められず、体重および臓器重量にも異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2)眼および皮膚に対する刺激性

1)眼一次刺激性

i)ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 No.T-8)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1995年

検体の純度 : %

試験動物 :日本白色種ウサギ、試験開始時約12週齢、体重2.27~2.52kg、
非洗眼群雄6匹、洗眼群雄3匹

試験期間 :3日間観察

方法 :検体の0.1gを左眼瞼結膜嚢内に適用し、3匹は2~3分後に洗眼した。
6匹については洗眼しなかった。右眼を対照とした。

観察項目 :投与後1時間、1、2および3日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize
法で採点した。

結果 :

項目			最高 評点	投与後時間			
				1時間	1日	2日	3日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
		面積		0	0	0	0
	虹彩		10	2.5	0.8	0	0
	結膜	発赤	20	1.7	0.3	0	0
		浮腫		0	0	0	0
		分泌物		1.7	0	0	0
	合計*			110	5.9	1.1	0

*:Draize法による評価点(最高110点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目		最高 評点	投与後時間				
			1時間	1日	2日	3日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程 度 混濁 面積	80	0	0	0	0
	混濁			0	0	0	0
	虹 彩		10	1.7	0	0	0
	結膜	発 赤	20	0.7	0	0	0
		浮 腫		0	0	0	0
		分泌物		0	0	0	0
	合 計 *		110	2.4	0	0	0

*: Draize 法による評価点(最高110点)

虹彩の刺激性変化は、非洗眼群では投与後1日および洗眼群では投与後1時間まで認められた。結膜の刺激性変化は、非洗眼群では発赤が投与後1日および分泌物が投与後1時間まで認められ、洗眼群においては発赤のみが、投与後1時間まで認められた。

以上の結果から、ピラフルフェンエチル原体はウサギの眼に対して、軽度の刺激性を示すと判断された。洗眼効果は認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 皮膚一次刺激性

i) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 No.T-10)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年: 1995年

検体の純度 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、試験開始時約12週齢、体重2.28~2.48kg、雄6匹

試験期間 : 3日間観察

方法 : 刈毛した動物の背部に正常皮膚、擦過皮膚をそれぞれ2カ所(1ヶ所:約2.5cm 四方)設定し、適用部位とした。0.5gの検体を蒸留水で湿らせ、各適用部位に4時間閉塞貼付した。対照区には蒸留水を適用した。適用後皮膚に残った検体は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目 : 貼付除去後、30分、1、2および3日後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

結果 :

項目		最高 評点	投与後時間			
			30分	1日	2日	3日
正常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

正常皮膚および擦過皮膚ともに、刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、ピラフルフェンエチル原体はウサギの皮膚に対して、刺激性を示さないと判断された。

(3)皮膚感作性

1)モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No.T-12)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1995年

検体の純度 : %

試験動物 :Dunkin-Hartley系モルモット、6~8週齢、体重 375~470g、
検体群は1群雌雄10匹および陽性対照群は1群雌雄各5匹

試験期間 :感作21日間、惹起1日間、観察2日間。

方 法 :Magnusson-KligmanのMaximization法

投与量設定根拠:

感 作;背部を刈毛し、Freunds complete adjuvant(FCA)、10% 検体PG溶液および10%
検体PG溶液+FCA 混合液を0.1ml皮内注射した。8日目に30%検体PG溶液の
0.6mlを同部位に48時間閉塞貼付した。陽性対照群には、30% Hexyl cinamic
aldehyde(HCA)PG溶液、次いで100%HCA PG 溶液を同様に適用した。

惹 起;側腹部を刈毛し、最終感作の22日目に右側腹部の2カ所に5% および30%検体PG
溶液の各々0.03 mlを、左側腹部にPGの0.03 mlを24時間閉塞貼付した。陽性対
照群には50%および100%HCA PG溶液を同様に貼付した。

観察項目 :惹起終了後1および2日に適用部位の紅斑および浮腫等の有無を肉眼的に観察し
た。

結 果 :各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群		感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 (%)
					1日				2日				1日	2日		
					皮膚反応評点											
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	対照群	溶媒	5%検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
			30%検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
			溶媒	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	感作群	10%および30%検体	5%検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
			30%検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
			溶媒	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	対照群	溶媒	50%HCA	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
			100%HCA	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
	感作群	30%および100%HCA	50%HCA	10	6	4	0	0	2	2	4	2	0.4	1.6	8	80
			100%HCA	10	5	5	0	0	2	3	3	2	0.5	1.5	8	80

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数

検体処理群では皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群では明瞭な皮膚反応がみられた。

以上の結果から、ピラフルフェンエチルはモルモットの皮膚に対して、感作性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4)急性神経毒性

(資料No. T-62)

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料No. T-63)

試験省略

試験省略理由:

(6)90日間反復経口投与毒性

1)ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-14)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1994年

検体の純度 : %

試験動物 :SD系ラット、1群雌雄各10匹(13週間投与)および1群雌雄各5匹(8週間回復)、
開始時4~5週齢、体重範囲:雄 99~131g、雌 95~126g

試験期間 :13 週間および回復8週間(1993年6月3日~1993年10月29日)

投与方法 :検体を0、200、1000、5000および15000 ppmの濃度で基礎飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。その後8週間、基礎飼料を摂食させる回復期間を0、5000および15000 ppm群に設けた。検体を混入した飼料は1週間に1度調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率;一般状態および生死を1日2回観察し、触診を毎週1回実施した。

15000 ppm群雄4匹、雌5匹で消瘦、円背位、運動の不活発、腹部膨満、立毛、不規則性の呼吸亢進および蒼白がみられた。

13週間投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		200	1000	5000	15000
死亡率(%)	雄	0.0	0.0	0.0	20.0
	雌	0.0	0.0	0.0	0.0

15000 ppm 群雄で投与に関連した死亡が認められた。

体重変化 ;毎週1回、全生存動物の体重を測定した。

15000 ppm群雄で体重増加量の減少が認められ、投与1週に顕著であった。顕著ではないが、同様の影響が15000ppm群雌において、投与1週にみられた。

回復期間中の体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量および食餌効率 ;摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。

15000ppm群の雄では投与最初の2週で減少したが、その後は対照群と同様の推移を示した。15000 ppm群雌およびその他の投与群は対照群と同等であった。

15000 ppm群雄で試験期間を通じて食餌効率が低下し、第1週で顕著であった。顕著ではないが同群雌の第1週および5000 ppm 群雄で試験期間を通して低下がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		200	1000	5000	15000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	17.8	85.6	455.5	1489.4
	雌	19.4	95.4	499.0	1502.9

飲水量 ; 投与後13週および回復後4週に測定した。

15000 ppm群雄で対照群よりわずかに増加した。回復後4週では対照群と投与群で差はなかった。

眼科的検査 ; 投与開始前の全動物および投与12週後の対照群および15000 ppm群の全生存動物について検査した。

検体投与に関連のある異常はみられなかった。

血液学的検査 ; 投与後12週に雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。回復後3および5週では全生存動物について、投与後12週に影響がみられた下線の項目、ならびに回復後7週では雄を対象にヘモグロビン量およびヘマトクリット値を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(PCV)、
白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、
平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、
プロトロンビン時間(PT)、血球形態、網状赤血球数、
ミエロイド:エリスロイド比(M/E)

統計学的に有意差のみられた検査項目を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

投与後12週

性別	雄				雌			
	200	1000	5000	15000	200	1000	5000	15000
投与量 (ppm)								
赤血球数								
ヘモグロビン量								
PCV								
白血球数								
好中球								
リンパ球								
MCV								
MCH								
MCHC								
PT								

回復後3、5および7週

性別	雄						雌			
	5000			15000			5000		15000	
投与量 (ppm)										
検査時期/週	3	5	7	3	5	7	3	5	3	5
赤血球数										
ヘモグロビン量										
PCV										
白血球数										
好中球										
リンパ球										
MCV										
MCH										

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↑ ↓↓↓ : p < 0.001 [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

投与後12週の15000 ppm群雌雄で、ヘモグロビン量、PCV、MCV、MCHの減少が認められた。これらは雌では回復後5週に回復したが、雄では回復後7週に回復した。投与後12週の15000 ppm群雌雄で好中球数あるいはリンパ球数の増加に起因する白血球数の増加がみられたが、雌では回復後3週、雄では5週に回復が認められた。15000 ppm群の数匹の動物に赤血球不同および球状赤血球等のわずかな形態的变化が観察された。骨髓細胞の組成に影響はみられなかった。

血液生化学的検査: 投与後12週の血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。回復後3週には、全生存動物を対象にして投与後12週に影響のみられていた下線の項目測定した。

AST、ALT、CPK、AP、総タンパク、タンパク画分、総コレステロール、尿素、グルコース、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リンおよび塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

投与後12週

性 別	雄				雌			
	200	1000	5000	15000	200	1000	5000	15000
AST								
ALT								
CPK								
AP								
総タンパク								
アルブミン								
α 1 グロブリン								
α 2 グロブリン								
β グロブリン								
総コレステロール								
尿素								
グルコース								
クレアチニン								
ナトリウム								
総ビリルビン								
カリウム								
カルシウム								
リン								
塩素								

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p < 0.001 [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

回復後3週

性 別	雄		雌	
	5000	15000	5000	15000
AP				
α 1 グロブリン				
総コレステロール				
リン				

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p < 0.001 [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

投与後12週の15000 ppm群雌雄で総タンパクおよびアルブミンの減少が認められた。同群雄でAST、ALT、AP、総コレステロールおよび β グロブリンの増加、ならびに α 1グロブリンおよびグルコースの減少が認められた。5000および15000 ppm群雌でリンの増加、また15000 ppm群雌でカリウムの減少が認められた。これらは回復後3週に部分的または完全に回復した。

その他の項目に認められた有意な変化は、軽度または用量との関連性を欠いており、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿検査 ; 投与後11週に雌雄各10匹の一晚蓄積尿について以下の項目を検査した。
回復後3週に下線の項目の測定を行った。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、
ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、還元物質、尿沈渣

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与後11週

性 別	雄				雌			
	200	1000	5000	15000	200	1000	5000	15000
投与量(ppm)								
尿 量								
比 重								
pH								

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑↑ ↓ ↓ : $p < 0.01$ 、↑↑↑ ↓ ↓ ↓ : $p < 0.001$ [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

投与後11週に、15000 ppm群雌雄で尿量の増加と比重の低下が認められた。また、同群雄で尿中結晶物の低下が認められた。

回復後3週における検査では、15000 ppm群にみられた変化はいずれも対照群と同等であった。

臓器重量 ; 投与後13週および回復後8週に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、肝、腎、副腎、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)、
下垂体、胸腺、肺(気管支を含む)、心、脾、前立腺、卵巣、
子宮(頸部を含む)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与後13週

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		200	1000	5000	15000	200	1000	5000	15000
最終体重									
脳	体重比								
腎	体重比								
副腎	重量								
	体重比								
精巣	体重比					/ / / / / / / / / /			
肺	体重比								
心	体重比								
脾	重量								
	体重比								

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p < 0.001 [Behrens-Fisher, Dunnett 検定]
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

回復後8週

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		5000	15000	5000	15000
最終体重					
脳	体重比				
腎	重量				
	体重比				
甲状腺	体重比				

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p < 0.001 [Behrens-Fisher, Dunnett 検定]
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

15000 ppm群雄の腎および脾体重比、ならびに同群雌の脾重量が増加した。雄の腎体重比の増加は回復後8週にも認められた。その他の臓器でみられた統計的に有意な差は、一般に15000 ppm群に限られ、それらの動物にみられた体重の低値に起因するものであった。

肉眼的病理検査; 途中死亡動物、投与後13週および回復後8週の全生存動物について剖検を行った。

検体の投与によると思われる所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査：肝、腎、肺および肉眼的病変部は全動物を対象に、また下記の臓器・組織は対照群および 15000 ppm群の全動物を対象に病理標本を作成して検査した。

皮膚、脳、気管、副腎、精巢、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、
胸腺、心、胸骨および骨髄、唾液腺(顎下腺)、脾、膵、卵巣、
精巢上体、精囊、前立腺、子宮(頸部を含む)、膣、乳腺、
骨格筋(腿部)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、
直腸、膀胱、リンパ節(下顎、腸間膜)、坐骨神経、脊髄、
眼および視神経、大動脈および大腿骨

統計学的有意差の認められた所見を下表に示す

性 別	雄					雌				
	0	200	1000	5000	15000	0	200	1000	5000	15000
投与量 (ppm)										
検査動物数										
肝細胞の軽度肥大										

***:p <0.001 [Fisher の直接確率法]

15000 ppm群雄で、肝細胞の軽度肥大が認められた。回復後8週には認められなかった。

電子顕微鏡的検査：投与後13週に0および15000 ppm群の雌雄各3匹を対象として肝を検査した。

15000 ppm群雌雄の肝細胞およびクッパー細胞のリソゾームに電子密度の高い綿状の物質がみられた。また、雄では滑面小胞体の増生およびミトコンドリアに電子密度の低い小胞が認められた。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、15000 ppm群雌雄で体重増加量の減少、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少、血漿総タンパクおよびアルブミン濃度の減少、ならびに脾重量の増加がみられた。同群雄で死亡、AST、ALTおよびAPの上昇、腎重量の増加、肝細胞の肥大がみられた。したがって、無毒性量(NOEL)は雌雄とも5000 ppm (雄455.5 mg/kg/日、雌499.0 mg/kg/日)と判断された。

2) イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-15)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年: 1996年

検体の純度: %

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時35~38 週齢

体重 雄: 11.9~13.2kg、雌: 10.5~13.5kg

試験期間 : 13 週間(1994年9月21日~1994年12月22日)

方 法 : 検体を0、40、200 および1000mg/kg/日の用量で、カプセルに充填し、13週間にわたって1日1回経口投与した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 全ての動物について、一般状態および死亡の有無を1日1回観察した。

投与に関連した症状および死亡はなかった。

体重変化 ; 毎週測定した。

投与群の体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量 ; 毎日測定し、1頭当たりの摂餌量を週毎に算出した。

投与群の摂餌量は対照群と同等であった。

獣医学的検査; 全ての動物について投与開始前、投与後4、8 および12 週に以下の検査を実施した。

一般状および外観、四肢の触診を含む歩様、腹部触診

心・肺の聴診、表在リンパ節、眼、耳、歯および歯肉

粘膜および皮膚

投与に起因した異常は認められなかった。

眼科学的検査; 投与前および投与後13週に全動物を検査した。

検体投与に関連のある眼の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査;全動物を対象として投与開始前、投与開始後7および13週目に、一晚絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(PCV)、

白血球数、白血球百分率、血小板数、平均血球容積、平均血球血色素量、平均血球血色素濃度、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)、血球形態、網赤血球数、

また、全動物について剖検数日前に局所麻酔により骨髓細胞を採取して、ミエロイド/エリスロイド比、骨髓細胞の充実性、組成を検査した。

統計学的に有意差のみられた検査項目を下表に示した。

性別	雄						雌					
	40		200		1000		40		200		1000	
投与量 (mg/kg/日)	40		200		1000		40		200		1000	
検査時期(週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
ヘモグロビン量												
PCV												
白血球数												
好中球数												
PT												
APTT												

↑↓:p<0.05, †††:p<0.01, ††††:p<0.001 [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

1000mg/kg/日群雄で投与後7週にPTの延長が認められたが、一過性であった。また全投与群雄で投与後7週にAPTTの短縮が認められたが、投与前の値と同程度であり、用量との関連性を欠いていることから検体投与による影響ではないと考えられた。その他の項目にも、統計学的に有意な変化が散見されたが、高用量群ではみられないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。骨髓細胞に投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査;血液学的検査と同じ時期に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

AST、ALT、GGT、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、AP、総タンパク、タンパク画分、尿素、グルコース、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リンおよび塩素

統計学的に有意差のみられた検査項目を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別	雄						雌					
	40		200		1000		40		200		1000	
投与量 (mg/kg/日)	40		200		1000		40		200		1000	
検査時期 (週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
OCT												
AP												
総タンパク												
アルブミン												
α1 グロブリン												
α2 グロブリン												
γグロブリン												
A/G												
グルコース												
ナトリウム												
リン												
塩素												

↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ ↓↓ : p<0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p<0.001 [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

いくつかの検査項目は対照群と比較して統計学的に有意な変化がみられたが、その変化はわずかなもの、用量との関連性を欠いている、または投与開始前の値と同等であり、検体投与による影響ではないと考えられた。このような変化には、1000 mg/kg/日群雌雄のグルコースの増加、雄のリンの減少および雌のAPならびに塩素の増加が含まれた。

尿 検 査 ; 投与前、投与後6および12週に全動物から採取した一晚蓄積尿について、以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、

潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、総還元物質、沈渣

統計学的に有意差のみられた検査項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	40		200		1000		40		200		1000	
投与量 (mg/kg/日)	40		200		1000		40		200		1000	
検査時期 (週)	6	12	6	12	6	12	6	12	6	12	6	12
尿量												
比重												

↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ ↓↓ : p<0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p<0.001 [Student の t 検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1000mg/kg/日群雌で投与後6週に比重が増加したが、同様な高値が投与開始前にもみられたことより、投与に起因したものではないと考えられた。

血漿中の検体分析;第13週の投与1時間後に全動物から血液を採取し、血漿中のピラフルフェンエチル(A)、代謝物である (B)および (E)を分析した。

検体はどの個体にも検出されなかったが、投与量の増加に伴い、血漿中のBおよびEが増し、EよりもBが高値であった。

臓器重量 ;全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

肝、腎、副腎、甲状腺(上皮小体を含む)、精巢

統計学的に有意差のみられた検査項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		40	200	1000	40	200	1000
腎	重量						

↑ ↓ : p<0.05 [Dunnett の検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼的病理検査;全ての動物について剖検した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査;対照群および1000 mg/kg/日群の全ての動物について下記の臓器について検査した。肉眼的病理検査における異常部位は全動物について検査した。

脳、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾、胸骨、リンパ節(下顎、腸間膜、気管支)、心、大動脈(胸部)、唾液腺(顎下腺)、食道、胃、肝、脾、胆嚢、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺、腎、膀胱、精巢、卵巣、子宮(子宮頸を含む)

発生頻度が高かった所見とその頻度を下表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	1000	0	1000
検査動物数					
下垂体	頭蓋咽頭嚢胞				
肺	間質性肺炎				
腎	乳頭鉍質沈着				

Fisherの正確確率検定

1000mg/kg/日群雌3匹の下垂体に頭蓋咽頭嚢胞が認められたが、イヌに通常にみられる所見であり、偶発的なものと考えられた。他の所見も通常にみられる頻度内であった。

電子顕微鏡的検査; 対照群および1000 mg/kg/日群雌雄の肝について検査した。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いたカプセル投与による90日間反復経口投与毒性試験において、最大投与量の1000mg/kg/日まで影響が認められなかった。したがって、無影響量(NOEL)は雌雄で1000 mg/kg/日と判断された。

〔申請者注〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(7)21日間反復経皮投与毒性

(資料No. T-64)

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8)90日間反復吸入毒性

(資料No. T-65)

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9)反復経口投与神経毒性

(資料No. T-66)

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10)28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料No. T-67)

試験省略

試験省略理由:

(11)1年間反復経口投与毒性および発がん性

1)1年間反復経口投与毒性

i)イヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-16)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1996年

検体の純度 :

試験動物 :ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時20~23 週齢、
体重 雄:7.2~9.9kg、雌:7.0~10.1kg

試験期間 :12カ月間(1995年5月30日~1996年5月31日)

投与方法 :検体を0、40、200 および1000 mg/kg/日の用量で、カプセルに充填し、12ヶ月間にわたって1日1回経口投与した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率;全ての動物について、一般状態および死亡を1日1回観察した。

投与に関連した症状および死亡はみられなかった。

体重変化 ;全ての動物について、毎週1回体重を測定した。

投与に関連した体重増加量の変化は認められなかった。

摂餌量 ;ケージ当たり(2匹一組)の週間の摂餌量を最初の14週間は毎週、その後は4週ごとに週間の摂餌量を測定した。

投与に関連した変動は認められなかった。

摂水量 ;投与後1、13、26、39 および52 週の各時点において、3日間の摂水量を測定した。

投与に関連した影響はなかった。

獣医学的検査;全ての動物について投与開始前、投与後13、26、39 および51 週に以下の検査を実施した。

一般状態および外観、四肢の触診を含む歩様、腹部触診、心・肺の聴診

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表在リンパ節、眼、耳、歯および歯肉、粘膜および皮膚

検体投与に起因した異常は認められなかった。

眼科学的検査;全ての動物について投与開始前および投与後51週に実施した。

検体投与に関連した眼の異常は認められなかった。

血液学的検査;投与開始前、投与後26および52週に、全ての動物を対象にして一晩絶食後頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(PCV)、平均赤血球容積、平均血球血色素量、平均血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球百分率、血液塗抹標本、プロトロンビン時間

また、全動物について剖検数日前に局所麻酔により骨髓を採取しミエロイド/エリスロイド比、骨髓細胞の充実性、組成を検査した。

統計学的に有意差のみられた項目を下表に示した。

性別	雄						雌					
	40		200		1000		40		200		1000	
投与量(mg/kg/日)												
検査時期(週)	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52
ヘモグロビン量												
PCV												
血小板数												
白血球数												

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01 [Student のt-検定]

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

40 mg/kg/日群雌でいくつかの指標に統計学的に有意な変化が認められたが、200および1000 mg/kg/日群では変化がみられないことから検体投与によるものとは考えられなかった。

骨髓細胞に投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査;血液学的検査と同じ時期に採取した血液から得た血漿を用いて以下の項目について検査した。

AST、ALT、GGT、AP、総タンパク、アルブミン、A/G、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、尿素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素

統計学的に有意差のみられた項目を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<雄>

投与量 (mg/kg/日)	40		200		1000	
検査期間 (週)	26	52	26	52	26	52
GGT						
A/G						
グルコース						
総ビリルビン						
尿素						
ナトリウム						
カルシウム						
無機リン						
塩素						

<雌>

投与量 (mg/kg/日)	40		200		1000	
検査期間 (週)	26	52	26	52	26	52
AST						
GGT						
AP						
アルブミン						
ナトリウム						
カルシウム						
塩素						

↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ ↓↓ : p<0.01, ↑↑↓ ↓↓↓ : p<0.001 [Studentのt-検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

1000 mg/kg/日群雄で投与後26および52週、ならびに200 mg/kg/日群雄で26週に尿素が減少したが、通常尿素の毒性学的な意義は増加した場合に限られること、雌では影響がみられなかったことから毒性学的意義はないと考えられる。また、投与後26週において、全投与群雌でカルシウムの減少、1000 mg/kg/日群雄でグルコースの増加、200および1000 mg/kg/日群雄の無機リンの減少、1000 mg/kg/日群雌の塩素の減少が統計学的に有意であったが、変化の程度がわずかであること、一過性であること、片方の性にみられた変化であることより検体投与の影響ではないと考えられた。

尿 検 査 : 投与開始前、投与後25および52週に全動物から採取した一晚蓄積尿について、以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、
ビリルビン、潜血、沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

統計学的に有意差のみられた項目はなく、検体投与による影響はなかった。

臓器重量 : 全動物の下記の臓器重量を測定し、体重比も算出した。

脳、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾、心、肝、
腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(子宮頸を含む)

統計学的に有意差がみられた臓器を下表に示した。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		40	200	1000	40	200	1000
胸腺	重量						
脾	重量						
	体重比						

↑ ↓ : $p < 0.05$ [Dunnett の検定]、表中の数値は対照群に対する変動率(%)

統計学的に有意ではなかったが1000 mg/kg/日群で卵巣および子宮重量の減少がみられた。これは対照群、40および200 mg/kg/日群の各1例で高値を示したことによるものであった。200 mg/kg/日群雌で脾重量および体重比の減少、ならびに40 mg/kg/日群雄で胸腺重量が増加したが、1000 mg/kg/日群では変化がないことから検体投与に関連するものではないと考えられた。

肉眼的病理検査: 全動物について剖検を行った。

検体投与に起因する所見は認められなかった。

病理組織学的検査: 全動物の下記の臓器について、検査した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体)、副腎、脾、
大腿骨、リンパ節(下顎、腸間膜)、心、大動脈(胸部)、唾液腺(下顎腺)
食道、胃、肝、胆嚢、脾、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、
肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(子宮頸)、眼、骨格筋、
皮膚、乳腺、胸骨、肉眼的病変部

認められたすべての病変を次表に示す。

すべての所見はビーグル犬に通常にみられるものであり、検体投与に関連すると思われる所見はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(所見を有する動物数)

性 別		雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与量(mg/kg/日)									
検査動物数									
脳	囲管性細胞浸潤								
	髄膜炎症性浸潤								
下垂体	頭蓋咽頭嚢胞								
胸 腺	赤血球貪食								
甲状腺	C 細胞過形成								
上皮小体	囊 胞								
	片側のみ								
唾液腺	リンパ球病巣								
リンパ節 (下顎)	片側のみ								
	リンパ系過形成								
リンパ節 (腸間膜)	赤血球貪食								
	リンパ系過形成								
リンパ節 (胸腺)	赤血球貪食								
肝	被膜線維化								
	巣状壊死および 炎症性浸潤								
肺	上皮形成を伴う間質 性線維化								
	胸膜線維化								
腎	腎乳頭鉋質沈着								
	皮質尿細管空胞化								
	リンパ球浸潤								
皮 膚	棘細胞増生								
乳 腺	分泌過多								

Fisherの正確確率検定

以上の結果から、本剤をカプセルによりイヌに12カ月間投与した毒性試験において、欧州共同体ガイドラインにより推奨されている最大投与量である1000 mg/kg/日においても毒性変化がみられなかった。無影響量(NOEL)は雌雄とも1000 mg/kg/日と判断された。

〔申請者注〕 本試験での無毒性量(NOEL)も雌雄で1000 mg/kg/日と判断された。

2)発がん性

1)ラットにおける飼料混入投与による24ヶ月反復経口投与毒性／発がん性併合試験

(資料 No.T-17)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1996年

検体の純度 :

試験動物 :SD 系ラット、1群雌雄各70 匹、5~6週齢、体重:雄 90~134 g、雌 88~127 g
投与後12カ月に各群雌雄各20匹を中間屠殺した。

試験期間 :24カ月間(1993年11月26日~1995年12月5日)

投与方法 :検体を0、80、400、2000および10000 ppmの濃度で飼料に混入し、24カ月にわたって
摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率;一般状態および生死を毎日2回観察し、触診を含む詳細な検査を週1
回行った。63週以降ケージ下のトレイも毎日1回観察した。

生殖器周辺部の汚れが認められた動物の割合(%)を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
生殖器周辺部 の汚れ(%)	1週										
	50週										
	104週										

生殖器周辺部の汚れが10000 ppm群雌で顕著であった。投与期間が長くなることに
伴い、2000 ppm群雌および10000 ppm群雄でも増加した。また、10000 ppm群では
20~68週で尾の汚れがみられた。ケージ下のトレイ敷紙の汚れも投与後64週以降、
10000 ppm群雌雄の全ケージに認められた。400 ppm群雄でも生殖器周辺の汚れが
観察されたが、観察されたケージに偏りがあることから投与に関連しないと考えられた。
試験終了時の死亡率を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (ppm)		0	80	400	2000	10000
死亡率 (%)	雄	24	25	30	33	29
	雌	33	35	39	33	32

死亡率に検体投与の影響はみられなかった。

体重変化 ;投与開始から14週間までは週1回、その後は2週間に1回全ての生存動物の体重を測定した。

下表に投与終了時の体重増加量を示す。

投与量 (ppm)		80	400	2000	10000
体重増加量	雄				
	雌				

↑ ↓ : p < 0.05 [Behrens-Fisher検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す

体重増加量の有意な減少が10000 ppm群雄に認められ、雌も減少傾向であった。

摂餌量および食餌効率;摂餌量は試験期間を通じて週1回測定した。食餌効率は14週まで算出した。

対照群と比較して10000 ppm群雄の摂餌量は試験期間を通じて低く、全体の平均摂餌量は対照群の94%であった。下表に52および104週時の摂餌量を示す。

投与量 (ppm)			80	400	2000	10000
摂餌量	52週	雄				
		雌				
	104週	雄				
		雌				

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す

食餌効率も10000 ppm群雄で低く、雌では投与開始後2週間のみに軽度の低下がみられた。下表に14週までの食餌効率を示す。

投与量 (ppm)		80	400	2000	10000
食餌効率	雄				
	雌				

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す

摂水量 ;投与12、26、52、78、99(雌)、104(雄)週の3日間について測定した。

10000 ppm群雌雄で投与期間を通じて増加し、雌で顕著であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		80	400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.4	17.2	86.7	468.1
	雌	4.4	21.8	111.5	578.5

眼科学的検査; 投与後50、99(雌)あるいは102(雄)に全ての生存動物について検査した。

検体投与に関連すると考えられる眼の異常は認められなかった。

血液学的検査; 投与14、27、52、79、101(雌)あるいは103(雌)週に一晩絶食後、麻酔下に眼窩静脈叢から採血し、下記の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(PCV)、
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、白血球数、
白血球百分率、赤血球の形態

0 および10000 ppm群の52および104週の計画屠殺時の全動物ならびに全切迫屠殺動物から骨髓を採取し、ミエロイド/エリスロイド比、細胞の充実性、組成を検査した。

統計学的に有意差がみられた検査項目を表1-1および1-2に示した。

10000 ppm群雄のヘモグロビン量、PCV、MCVおよびMCH が全検査時期で減少した。赤血球数が27週においてのみ軽度に増加したが、偶発的変動であった。血小板数が投与後27週まで増加したが、51週以降では増加はみられず、同群雌では対照群と同等であった。10000 ppm群雌で投与後27週まで、ヘモグロビン量、PCVおよびMCVが減少したが、51週以降は対照群と同等であった。血液塗沫標本の検査でも、10000 ppm群雄に球状赤血球が全ての検査時期で、同群雌では79 週まで認められた。

骨髓に対する検体投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査; 血液学的検査と同じ時期に採取した血液から得た血漿を用い、以下の項目について測定した。

AST、ALT、GGT、AP、OCT、総タンパク、
タンパク分画、グルコース、尿素

統計学的に有意差がみられた検査項目を表2-1および2-2に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表1-1 血液学的検査

性別	雄										
	80					400					
投与量 (ppm)											
検査時期(週)	14	27	52	79	103	14	27	52	79	103	
MCV											
MCHC											
白血球数											
投与量 (ppm)	2000										10000
検査時期(週)	14	27	52	79	103	14	27	52	79	103	
赤血球数											
ヘモグロビン量											
PCV											
MCV											
MCH											
MCHC											
血小板数											
白血球数											
リンパ球											

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↑ ↓↓↓ : p < 0.001 [Student の t-検定]、表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1-2 血液学的検査

性別	雄									
	80					400				
投与量(ppm)										
検査時期(週)	14	27	52	79	100	14	27	52	79	100
赤血球数										
ヘモグロビン量										
PCV										
血小板数										
白血球数										
リンパ球										
投与量(ppm)	2000									
検査時期(週)	14	27	52	79	100	14	27	52	79	100
ヘモグロビン量	10000									
PCV										
MCV										
MCHC										
血小板数										
白血球数										
リンパ球										

↑ ↓ : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001 [Student の t- 検定]、表中の数字は対照群に対する変動率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2-1 血液生化学的検査

性別	雄									
	80					400				
投与量 (ppm)	14	27	52	79	103	14	27	52	79	103
検査時期 (週)	14	27	52	79	103	14	27	52	79	103
GGT										
アルブミン										
α1グロブリン										
α2グロブリン										
βグロブリン										
γグロブリン										
A/G比										
グルコース										
尿素										
投与量 (ppm)	2000									
検査時期 (週)	14	27	52	79	103	14	27	52	79	103
GOT										
GPT										
AP										
OCT										
総タンパク										
アルブミン										
α1グロブリン										
α2グロブリン										
βグロブリン										
A/G比										
グルコース										
尿素										

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↓↓ : p < 0.01, ↑↓↓↓ : p < 0.001 [Studentの t-検定]、表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2-2 血液生化学的検査

性別	雌									
	80					400				
投与量(ppm)	14	27	52	79	100	14	27	52	79	100
検査時期(週)										
GGT										
OCT										
総タンパク										
アルブミン										
α1グロブリン										
α2グロブリン										
βグロブリン										
γグロブリン										
A/G比										
グルコース										

性別	雄									
	2000					10000				
投与量(ppm)	14	27	52	79	100	14	27	52	79	100
検査時期(週)										
GOT										
GGT										
OCT										
総タンパク										
アルブミン										
α1グロブリン										
α2グロブリン										
βグロブリン										
A/G比										
グルコース										

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01, ↑↑↑ ↓↓↓ : p < 0.001 [Studentのt-検定]、表中の数字は対照群に対する変動率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体投与に関連した項目は10000 ppm群に主として認められ、雄ではAP、ALT、AST およびOCT が投与後79週まで、雌ではASTおよびOCTが投与後 52週まで増加した。総タンパクおよび α 1グロブリンは雄で投与後27週まで減少し、14週にアルブミンが減少および β -グロブリンが増加した。 α 1グロブリンの減少、 β -グロブリンの増加は79週においてもみられた。10000 ppm群雌では β -グロブリンの増加が投与後27週まで、A/G 比の減少が投与後27および52週にみられた。グルコースは雄で投与後14、52 および79 週に、雌で投与後79 週に減少した。尿素は雄で投与後27、79および103週に増加し、雌ではいずれの検査時期にも有意差はなかった。80、400および2000 ppm 群において統計学的に有意な変化が認められたが、一過性であること、軽度であることより、検体投与に関連しない変化と考えられた。

尿検査 : 投与後13、26、51、78、100(雌)および102(雄)週に一晩蓄積尿を採取して下記の項目を測定した。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、
潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、総還元物質、沈渣

統計学的に有意差がみられた項目を表3に示した。有意差の検定は尿量、比重およびpHについてのみ実施した。

10000 ppm群雌雄では一貫して尿量の増加と比重の減少がみられ、2000 ppm群雄では26および51週にも同様の変化が認められた。10000 ppm群雌では試験期間を通じてタンパクが減少し、雌では78および100週に同様の変化が認められた。同群雌雄で尿中結晶成分が減少する傾向がみられた。

10000 ppm群雄でケトン体が51週まで認められたが雌ではみられなかった。濃黄色尿が 10000 ppm群雌で51~102 週に、雌で13、51~78 週に認められた。また、同群雄で潜血の発生頻度が51週からわずかに増加した。

10000 ppm群で尿量が増加し比重が低下した。これは同群で飲水量が増加したことから産生された尿が希薄であったと考えられた。尿中結晶成分の減少、タンパクの減少(主として雄)および雄でケトン体がみられたことは希薄尿の二次的な結果と考えられた。濃黄色尿の原因は不明であるが、尿中代謝物が考えられる。この濃黄色尿により、生殖器周辺部および尾の汚れの発生頻度が高くなったものと考えられた。

臓器重量 : 投与52 および104 週の計画屠殺時に以下の臓器について重量を測定し、体重比も算

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表3 尿検査

性別	雄									
	80					400				
投与量(ppm)										
検査時期(週)	13	26	51	78	102	13	26	51	78	102
尿量										
比重										
pH										

性別	雌									
	2000					10000				
投与量(ppm)										
検査時期(週)	13	26	51	78	102	13	26	51	78	102
尿量										
比重										
pH										

性別	雄									
	80					400				
投与量(ppm)										
検査時期(週)	13	26	51	78	100	13	26	51	78	100
尿量										
比重										
pH										

性別	雌									
	2000					10000				
投与量(ppm)										
検査時期(週)	13	26	51	78	100	13	26	51	78	100
尿量										
比重										
pH										

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01, ↑↑↑ : p < 0.001 [Student の t- 検定]、表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

出した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、脾、心、肝、

肺（気管支主幹を含む）、腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮（子宮頸を含む）

統計学的に有意差がみられた臓器を次表に示した（雌は10000 ppm群でのみ有意差が認められた）。

性別	雄								雌	
	80		400		2000		10000		10000	
検査時期(週)	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
最終体重										
脳	体重比									
胸腺	重量									
甲状腺	体重比									
副腎	重量									
心	体重比									
肝	重量									
	体重比									
肺	体重比									
腎	重量									
	体重比									
精巣	重量									
	体重比									
前立腺	体重比									

↑ ↓ : p < 0.05, ** : p < 0.01 [Behrens-Fisher検定]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

対照群と比較して10000 ppm群雄の腎体重比が増加した。同群雌では統計学的に有意ではないが脾体重比が増加した（対照群に対する比：52 週／111%、104 週／123%）。腎重量および体重比は、2000 ppm 群雄でも投与104 週で増加した。また、10000 ppm群雄の精巣重量および体重比が投与104 週で増加した。雌の2000 ppmより低い投与群の臓器重量に投与の影響は認められなかった。80または400 ppm群雄で有意差の認められた臓器重量は用量に相関しない変化であった。104週時における10000 ppm群の統計学的に有意なその他の項目は、これら動物の体重が減少したことによるもので、検体投与と直接関連するものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物および計画屠殺動物について剖検を行った。

認められた肉眼的病理所見は、同研究所において通常に認められるものであり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

病理組織学的検査；以下に記載した臓器・組織について、対照群および10000 ppm群の全動物を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対象にして検査した。10000 ppm群に検体投与に関連した病変が認められた臓器・組織についてはさらに低用量群についても検索した。また、肝は投与52および104週に屠殺した80、400および2000 ppm群の全動物、腎、肺および雄の膀胱は投与後104週に屠殺した80、400および2000 ppm群の全動物について実施した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体)、副腎、脾、胸骨および骨髄、大腿骨、リンパ節(下顎、腸間膜)、心、大動脈(胸部)、唾液腺(顎下腺)、食道、胃、肝、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、精囊、卵巢、子宮(子宮頸)、眼球および視神経、骨格筋(大腿部)、皮膚、乳腺(尾側)、肉眼的異常部

[非腫瘍性病変]

検査時期別および発がん性試験用の全動物で、有意差がみられた非腫瘍性病変を表4-1および4-2に示す。

検体投与に関連した病変は肝、腎および膀胱に認められた。10000 ppm群雌雄の途死亡動物で肝胆管過形成*が増加した。また、52週時の中間屠殺動物では、10000

* [申請者註]:

所見用語としては「胆管過形成」よりは「胆管増生」の方が適切であると判断された。以降の「胆管過形成」は「胆管増生」を意味する。

ppm群雄で細葉周辺性肝細胞肥大が増加した。腎では、10000 ppm群雌雄の途中死亡動物で移行性細胞過形成、乳頭壊死/脱落および急性乳頭炎が増加し、同群雌の全動物で乳頭移行性細胞過形成、集合管拡張/過形成および皮質尿管拡張が増加した。10000 ppm群の途中死亡動物では、統計学的に有意ではないが雄で急性腎盂炎、水腎症および腎皮質の梗塞、雌で腎皮質性嚢胞および腎盂結石が増加した。

10000 ppm群雄の全動物で膀胱に移行性細胞過形成の発生頻度が増加した。また、同

群雄では膀胱の急性炎症が若干増加した。

2000 ppm群では、投与に関連した病変は認められなかった。

10000 ppm群では、試験の早期から水分均衡に対する影響がみられたにもかかわらず、腎の病理組織学的変化は試験の後半に認められた。52週時に雄の腎重量が軽度増加し、104週では腎重量の増加に加えていくつかの病理組織学的変化がみられた。検体またはその代謝物によると思われる腎乳頭への影響の結果、炎症、壊死および脱落がみられた。集合管の拡張および過形成ならびに移行性細胞過形成は、腎乳頭の変化の二次的なものと考えられた。

10000 ppm群雄では膀胱の移行性細胞過形成が軽度増加した。これは腎病変の二次的变化と考えられたが、検体またはその代謝物による直接の刺激作用の可能性も考えられた。

AP、ALT、ASTおよびOCT活性の増加は、肝に対する投与の影響を示す。血漿タンパクおよびグルコース濃度の変動も同様の変化と考えられる。52週時に10000 ppm群雄で細葉周辺性肝細胞肥大が増加した。これは生体異物投与に対する適応反応として通常みられるものである。同群では胆管過形成の発生頻度が増加した。これは老齢SD系ラットでは比較的普通にみられる自然発生性病変であるが、胆汁に排泄された代謝物が軽度の毒性を有し、それらに対して代償性に過形成が発生したと考えられた。

表4-1 非腫瘍性病変

性別			雄					雌					
投与量(ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000	
時期	臓器	所見名	非腫瘍性病変発生数										
52週層殺	検査動物数												
	副腎皮質	出血性変性											
	肝	細葉周辺性肝細胞肥大											
	下垂体	限局性過形成											
	精巣	精細管胚上皮変性						/					
05104週死亡	検査動物数												
	副腎皮質	限局性肥大											
	精巣	精子量減少						/					
	腎	移行細胞過形成											
		皮質尿細管の好塩基性化											
		乳頭の壊死 / 脱落											
		急性乳頭炎											
		集合管の拡張 / 過形成											
		皮質尿細管の拡張											
	肝	限局性嚢胞様変性											
		胆管過形成											
	肺	血管の鉍質沈着											
	乳腺領域	乳腺嚢胞											
	脾	髓外造血											
甲状腺	鰓嚢嚢胞												

*:p <0.05、 **:p <0.01、***:p <0.001 [Fisher直接確率法]

—:検査しなかった、()内の数値は、当該臓器の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表4-2 非腫瘍性病変

性 別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	所見名	非腫瘍性病変発生数									
104週屠殺	検査動物数											
	腎	移行細胞過形成										
		乳頭の壊死 / 脱落										
		急性乳頭炎										
		集合管の拡張 / 過形成										
	肝	限局性嚢胞様変性										
		胆管過形成										
精巣	精細管胚上皮変性	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
胸腺	嚢胞											
全動物	検査動物数											
	副腎皮質	限局性肥大										
	腎	移行細胞過形成										
		乳頭の移行細胞過形成										
		乳頭の壊死 / 脱落										
		急性乳頭炎										
		集合管の拡張 / 過形成										
		皮質尿細管の拡張										
	肝	限局性嚢胞様変性										
		胆管過形成										
肺	血管の鈣質沈着											
膀胱	移行細胞過形成											

*:p <0.05、**:p <0.01、***:p <0.001 [Fisher直接確率法]

—:検査しなかった、()内の数値は、当該臓器の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表5-1～表5-7に示す。

0～104 週死亡動物で2000 ppm群雌の乳腺線維腺腫および80 ppm群雌の下垂体腺腫の発現が統計学的に有意に増加したが、高用量群では有意差はなく、検体投与に関連した腫瘍性所見とは考えられなかった。

電子顕微鏡検査；投与52および104週の計画屠殺時に全群雌雄各3匹を対象として肝を採取し、検査した。

52および104週に細葉中心域の肝細胞のミトコンドリア内に、電子密度の低い小胞が認められた動物数を下表に示した。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
検査動物数											
小 胞	52週										
	104週										

104週時肝細胞では2000および10000 ppm群雌雄全例のミトコンドリア内に小胞が認められた。小胞は400 ppm群雄の1例および雌2例、ならびに対照群の雌雄各1例の肝細胞にも認められた。小胞は投与52週時の肝細胞でも明らかに投与に関連して認められたが、ミトコンドリア内の小胞発現頻度は低く、投与104 週では対照群にもみられたことから、この所見は老齢動物に起きる可能性を示している。しかし、対照群と比較して発現頻度は高く、本所見は明らかに検体投与と関連があると考えられた。ミトコンドリアのクリステの一般的形態および基質顆粒が認められることからミトコンドリア機能には障害はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表5-1 腫瘍性病変

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	腫瘍名	腫瘍性病変発生数									
0 5 2 週 死亡	検査動物数											
	乳腺	B線維腺腫	/					/	/			/
		M癌	/					/	/			/
	下垂体	B腺腫	/					/	/			/
	造血器系	M悪性リンパ腫	/					/	/			/
皮膚	M筋上皮性腫瘍	/					/	/			/	
5 2 週 屠 殺	検査動物数											
	脳	M乏突起膠細胞腫										
	乳腺	B線維腺腫										
	下垂体	B腺腫										
	精巣	B間細胞腫						/	/	/	/	/
	甲状腺	B傍濾胞細胞腺腫										
	子宮頸管	B間質性ポリープ	/	/	/	/	/					
	子宮	B間質性ポリープ	/	/	/	/	/					
	造血器系	M悪性リンパ腫										
		M組織球性肉腫										
全身性	M肉腫											
0 5 1 0 4 週 死亡	検査動物数											
	副腎皮質	B腺腫										
		M腺癌										
	副腎髄質	B褐色細胞腫										
		M悪性褐色細胞腫										
	脳	M乏突起膠細胞腫										
		M上衣細胞腫										
	空腸	M癌										
腎	M腎癌											
	M脂肪肉腫											

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

-: 検査しなかった ()内の数値は当該臓器の検査動物数

表5-2 腫瘍性病変

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	腫瘍名	腫瘍性病変発生数								
0 5 10 4 週 死 亡	検査動物数										
	リンパ節 (腸間膜)	M 血管肉腫									
	肝	B 肝細胞腺腫									
		M 肝細胞癌									
	乳腺領域	B 線維腺腫									
		M 癌									
	卵巢	M 顆粒膜 -卵胞膜細胞癌									
		B 外分泌細胞腺腫									
	膵	B 島細胞腺腫									
		M 島細胞癌									
		M 外分泌細胞癌									
		B 腺腫									
	上皮小体	B 腺腫									
		B 腺腫									
	下垂体	M 癌									
		M 膠細胞腫瘍									
	脊髓	M 膠細胞腫瘍									
	脾	M 血管肉腫									
	精巢	B 間細胞腫									
	胸腺	M 胸腺腫									
甲状腺	B 濾胞細胞腺腫										
	B 傍濾胞細胞腺腫										
	M 傍濾胞細胞癌										
	M 濾胞細胞癌										
子宮頸管	B 間質性ポリープ										
子宮	B 間質性ポリープ										
口腔	M 扁平上皮癌										
造血器系	M 悪性リンパ腫										
	M 組織球性肉腫										

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 * : p < 0.05, ** : p < 0.01 [Fisher直接確率法]

- : 検査しなかった、()内の数値は当該臓器の検査動物数

表5-3 腫瘍性病変

性別			雄					雌				
投与量 (ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	腫瘍名	腫瘍性病変発生数									
0 5 10 4 週死亡	検査動物数											
	全身性	M 癌										
	筋-骨格	M 脊索腫										
		M 骨肉腫										
		M 軟骨肉腫										
	皮膚	B 線維腫										
		B 角化棘細胞腫										
		B 基底細胞腫瘍										
		B 乳頭腫										
		B 毛包上皮腫										
		M 癌										
		M 肉腫										
		M ジンバル腺癌										
	M 扁平上皮癌											
胸腔	M 肉腫											
膈	B 線維腫	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
10 4 週屠殺	検査動物数											
	副腎皮質	B 腺腫										
		M 腺癌										
	副腎髄質	B 褐色細胞腫										
		M 悪性褐色細胞腫										
	脳	B 顆粒細胞腫瘍										
	腎	M 脂肪肉腫										
	リンパ節 (腸間膜)	B 血管腫										
		M 血管肉腫										
	肝	B 肝細胞腺腫										
M 肝細胞癌												
肺	B 腺腫											

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

-: 検査しなかった ()内の数値は当該臓器の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表5-4 腫瘍性病変

性別			雄					雌				
投与量 (ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	腫瘍名	腫瘍性病変発生数									
1 0 4 週 屠 殺	検査動物数											
	乳腺領域	B線維腺腫										
		M癌										
	膵	B外分泌細胞腺腫										
		B島細胞腺腫										
		M島細胞癌										
	上皮小体	B腺腫										
	下垂体	B腺腫										
		M癌										
	精巢	B間細胞腫瘍						/				
	甲状腺	B濾胞細胞腺腫										
		B傍濾胞細胞腺腫										
		M傍濾胞細胞癌										
	子宮頸管	B線維腫	/					/				
		B間質性ポリープ	/					/				
	子宮	B間質性ポリープ	/					/				
	腹腔	M肉腫										
	造血器系	M悪性リンパ腫										
		M組織球性肉腫										
	筋-骨格	M血管肉腫										
M骨肉腫												
皮膚	B線維腫											
	B角化棘細胞腫											
	B乳頭腫											
	B皮脂腺腫											
	M肉腫											
	M扁平上皮癌											

B: 良性腫瘍、 M: 悪性腫瘍、

—: 検査しなかった () 内の数値は当該臓器の検査動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表5-5 腫瘍性病変

性別			雄					雌				
投与量 (ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	腫瘍名	腫瘍性病変発生数									
全動物	検査動物数											
	副腎皮質	B 腺腫										
		M 腺癌										
	副腎髄質	B 褐色細胞腫										
		M 悪性褐色細胞腫										
	脳	B 顆粒細胞腫瘍										
		M 乏突起膠神経腫										
		M 上衣細胞腫										
	空腸	M 癌										
	腎	M 腎癌										
		M 脂肪肉腫										
	リンパ節 (腸間膜)	B 血管腫										
		M 血管肉腫										
	肝	B 肝細胞腺腫										
		M 肝細胞癌										
	肺	B 腺腫										
	乳腺領域	B 線維腺腫										
		M 癌										
	卵巣	M 顆粒膜 -卵胞膜細胞癌	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	膵	B 外分泌細胞腺腫										
B 島細胞腺腫												
M 島細胞癌												
M 外分泌細胞癌												
上皮小体	B 腺腫											

B: 良性腫瘍

M: 悪性腫瘍、

-: 検査しなかった () 内の数値は当該臓器の検査動物数。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表5-6 腫瘍性病変

性別			雄					雌				
投与量 (ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時期	臓器	腫瘍名	腫瘍性病変発生数									
全動物	検査動物数											
	下垂体	B 腺腫										
		M 癌										
	脊髓	B 濾胞細胞腺腫										
	脾臓	M 血管肉腫										
	精巣	B 間細胞腫	/ / / / /									
	胸腺	M 胸腺腫										
	甲状腺	B 濾胞細胞腺腫										
		B 傍濾胞細胞腺腫										
		M 傍濾胞細胞癌										
		M 濾胞細胞癌										
	子宮頸管	B 線維腫	/ / / / /									
		B 間質性ポリープ	/ / / / /									
	子宮	B 間質性ポリープ	/ / / / /									
	腹腔	M 肉腫										
	口腔	M 扁平上皮癌										
	造血器系	M 悪性リンパ腫										
		M 組織球性肉腫										
	全身性	M 癌										
	筋-骨格	M 脊索腫										
M 血管肉腫												
M 骨肉腫												
M 軟骨肉腫												

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍、

—: 検査しなかった () 内の数値は当該臓器の検査動物数。

表5-7 腫瘍性病変

性 別			雄					雌				
投 与 量 (ppm)			0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
時 期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 性 病 変 発 生 数									
	検 査 動 物 数											
全動物	皮膚	B線維腫										
		B角化棘細胞腫										
		B基底細胞腫瘍										
		B乳頭腫										
		B皮脂腺腫										
		B毛包上皮腫										
		M癌										
		M肉腫										
		Mジンバル腺癌										
		M扁平上皮癌										
	胸腔	M肉腫										
	腫	B腺腫	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	腫瘍数	良 性										
悪 性												
腫瘍総数												
良性腫瘍を持つ動物数												
悪性腫瘍を持つ動物数												
腫瘍を持つ動物数												
検査動物数												

B: 良性腫瘍、 M: 悪性腫瘍、

—: 検査しなかった () 内の数値は当該臓器の検査動物数。

以上の結果から本剤のラットにおける24カ月飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、10000 ppm群雌雄に生殖器周辺部の汚れ、尿量の増加、尿比重の減少、尿タンパクの減少、病理組織学的検査において肝の胆管過形成、ならびに腎の移行性細胞過形成、乳頭壊死/脱落および急性乳頭炎の発生頻度の増加が認められた。また、同群の雄あるいは雌に体重増加量の減少、血液生化学的検査値の増加 (ALT、AST、OCT、AP)、腎および脾重量の増加がみられた。

したがって、無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも2000 ppm (雄 86.7mg/kg/日、雌 111.5mg/kg/日) と判断された。

また、催腫瘍性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〔申請者注〕

本試験での無毒性量(NOEL)を雌雄とも400 ppm(雄 17.2mg/kg/日、雌 21.8mg/kg/日)と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.T-18)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年: 1996年

検体の純度 :

試験動物 : ICR系マウス(Crj:SD-1)、1群雌雄各60匹、開始時6週齢、
投与後13週に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間 : 18カ月間(1994年4月7日～1995年10月18日)

投与方法 : 検体を0、200、1000および5000 ppmの濃度で飼料に混入し、18カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率;一般状態および生死を毎日観察し、触診を含む詳細な症状観察を週1回実施した。

統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

5000 ppm 群雄で眼球の白濁の発生頻度が有意に増加したが、病理組織学的検査で所見がなく、偶発的な変化と考えられた。その他にも統計学的に有意な変化がみられたが、検体投与によるものではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(症状を有する動物数)

性別	雄				雌			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投与量(ppm)								
検査動物数								
眼球の白濁								
腹部膨満								
陰茎の突出								
皮膚の腫瘍								
皮膚の脱毛								
被毛の汚れ								

* :p <0.05、** :p <0.01 [Fisherの直接確率計算法]

¹⁾:1例が投与47週で事故死したため評価から除外した

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	1000	5000
死亡率(%)	雄	40	34	64	38
	雌	26	32	33	30

1000 ppm群雌雄、200 ppm群雌で試験期間中散発的に死亡率が増加したが、5000 ppm群雌雄、200 ppm群雄では対照群と同等であった。

体重変化 ;投与開始から13週間は週1回、その後は4週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

全投与群雌雄において、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量および食餌効率;投与開始から13週間は週1回、その後は4週間に1回測定した。また、体重増加量および摂餌量から投与13週までの食餌効率を求めた。

摂餌量は投与期間中散発的に有意な変化がみられたが、検体投与の影響とは考えられなかった。

食餌効率は5000 ppm 群雄で低い値で推移する傾向がみられた。これは体重が対照群と同等であったこと、摂餌量の有意な増加が散発のみみられたことによるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体摂取量 ;投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	20.99	109.7	546.8
	雌	19.58	98.3	523.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査;投与後13週に1群雌雄各10匹の動物をエーテルの軽麻酔下で開腹し、後大静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(PCV)、

平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、
血小板数、白血球数

また、投与後52週および78週に、全投与群の全生存動物について、尾端部切断により血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。白血球百分率は投与後52週に対照群雌雄、5000 ppm群雌雄、1000および200 ppm群雌、ならびに78週に対照群雌雄、5000 ppm群雌雄、1000および200 ppm群雌について測定した。

投与後13週において統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	200	1000	5000	200	1000	5000
赤血球数						
ヘモグロビン量						
PCV						
血小板数						
白血球数						

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01 [Dunnett またはScheffe の順位和検定法]

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

5000 ppm群雄で赤血球数、ヘモグロビン量およびPCVが減少し、検体投与に起因する影響として貧血が観察された。同群雌雄における血小板数の増加および雄の白血球数の減少も検体投与に起因すると考えられた。白血球百分率では、投与後78週で200ppm群雄の分葉核好中球の低値(↓80)がみられたが、1000および5000 ppm群では認められず、偶発性変化と考えられた。

臓器重量 ;投与後13週に血液学的検査に供した各群雌雄各10匹を、および78週に各群の雌雄各10匹について、以下の臓器の重量を測定し、体重比も算出した。

脳、肝(胆嚢を含む)、腎、脾、副腎、精巣

統計学的に有意差のみられた臓器を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		200		1000		5000		200		1000		5000	
検査時期(週)		13	78	13	78	13	78	13	78	13	78	13	78
脳	重量												
肝	重量												
	体重比												

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01 [Dunnett または Scheffe の順位和検定法]

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

5000 ppm群雄で投与後78週に肝重量が、13および78週に肝体重比が増加した。同群雌では13および78週に肝重量が、13週に体重比が増加した。1000 ppm群雄でも、78週に肝重量が増加した。これらの変化は、剖検所見および病理組織学的所見と一致し、検体の肝への影響を示すものと考えられた。200 ppm群雌の脳重量の増加は、1000および5000 ppm群では変化が認められないことより、偶発性の変化と考えられた。

肉眼的病理検査: 全動物について剖検を行った。

発生頻度に有意差がみられた所見を下表に示す。

(所見を有する動物数)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
検査動物数									
一般	削瘦								
	耳介部分欠損								
肝	退色								
	小葉像明瞭								
	表面粗造								
	斑								
	腫瘤								
腎	表面粗造								
	腎盂拡張								
精巣	萎縮								
子宮	腫瘤								
眼球	白濁								

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 [Fisherの直接確率計算法]

1): 1例が投与47週で事故死したため評価から除外した

5000 ppm 群雌雄の肝で退色、小葉像明瞭、斑および腫瘤、同群雄で肝の粗造の発生頻度が増加した。これらの所見は、臓器重量および病理組織学的検査成績と一致し、検体の標的臓器が肝であることを示していた。5000 ppm群雄の眼球白濁の増加は、病

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

理組織学的に対処所見となる病変の発生頻度の増加がみられなかったことから、偶発的な変動と考えられた。その他にも発生頻度が有意に増加または減少した病変がみられたが、用量に関連せず、検体投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査を実施した動物を対象に、下記の臓器・組織について病理標本を作製し、検査した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨および骨髓(胸骨、大腿骨および椎骨)、膝関節、リンパ節(頸部および腸間膜)、心、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝、胆嚢、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、瞳、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部/雌)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

途中死亡、中間屠殺および最終屠殺動物において、有意差がみられた非腫瘍性病変を表1に示す。

5000 ppm群雌雄の肝に小葉中心性肝細胞腫大(好酸性細胞および明細胞)、肝細胞小増殖巣、肝細胞空胞化、星細胞褐色色素沈着増加および小肉芽腫の発生頻度が増加した。さらに雄では、限局性肝細胞壊死および間質線維化の発生頻度が増加し、小葉中心性肝細胞脂肪化の発生頻度が減少した。雌では、肝細胞単細胞壊死の発生頻度が増加し、アミロイド沈着の発生頻度が減少した。同群雌雄では、副腎の皮髄境界部褐色色素沈着増加の発生頻度が増加し、検体投与の影響が疑われた。本群雄では剖検所見で眼球白濁の発生頻度が増加したが、病理組織学的所見ではこれに対応するような眼球所見の増加はみられなかった。

1000 ppm 群では、雌雄の肝で小葉中心性肝細胞腫大の発生頻度が増加した。同群雄では、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞および明細胞)、星細胞褐色色素沈着増加および肝細胞空胞化の発生頻度が増加し、雌では肝細胞単細胞壊死の発生頻度が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上のことより、本検体の標的臓器が肝であることは明らかであり、最初の毒性反応は小葉中心性肝細胞腫大であると考えられる。この病変は投与の継続とともに細胞障害の程度が増強され、細胞壊死を含む強い毒性反応へと進展したと考えられる。

その他病変の発生頻度の変動は、用量との関連性を欠くかあるいは減少であるため、偶発的な変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1-1 非腫瘍性病変

		性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
時期	臓器	所見名	非腫瘍性病変発生数							
13週屠殺	検査動物数									
	肝	小葉中心性肝細胞腫大								
		肝細胞空胞化								
		星細胞の褐色色素沈着増加								
		小肉芽腫								
0.578週死亡	検査動物数									
	骨髓(椎骨)	造血亢進								
	肝	限局性肝細胞壊死								
		小葉中心性肝細胞腫大								
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)								
		肝細胞小増殖巣(明細胞)								
		星細胞の褐色色素沈着増加								
		小肉芽腫								
	腎	初期慢性糸球体腎炎								
甲状腺	小胞拡張									
副腎	皮髄境界部褐色色素沈着増加									
	被膜下細胞増生									
78週屠殺	検査動物数									
	胸腺	リンパ球系細胞過形成								
	脾	アミロイド沈着								
	肝	小葉中心性肝細胞脂肪化								
		限局性肝細胞壊死								
		小葉中心性肝細胞腫大								
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)								
		肝細胞小増殖巣(明細胞)								
		星細胞の褐色色素沈着増加								
		小肉芽腫								
		肝細胞単細胞壊死								
		アミロイド沈着								
	腎	糸球体アミロイド症								
	凝固腺	炎症								
	子宮角	腺のう胞化								
動脈炎										
甲状腺	アミロイド沈着									
副腎	皮髄境界部褐色色素沈着増加									

*:p <0.05、**:p <0.01 [Fisher直接確率法]、()内の数値は当該臓器の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1-2 非腫瘍性病変

		性別		雄				雌			
		投与量(ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
時期	臓器	所見名		非腫瘍性病変発生数							
全動物	検査動物数										
	心	アミロイド沈着									
	胸腺	リンパ球系細胞過形成									
	リンパ節 (腸間膜)	アミロイド沈着									
	脾	リンパ球系細胞過形成									
		アミロイド沈着									
	肝	小葉中心性肝細胞脂肪化									
		限局性肝細胞壊死									
		小葉中心性肝細胞腫大									
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)									
		肝細胞小増殖巣(明細胞)									
		肝細胞空胞化									
		星細胞の褐色色素沈着増加									
		小肉芽腫									
		肝細胞単細胞壊死									
		間質線維化									
		髓外造血亢進									
		アミロイド沈着									
	腎	腎盂拡張									
	精のう	精のう炎		/				/			
	凝固腺	炎症		/				/			
	卵巣	アミロイド沈着		/				/			
	子宮角	子宮腺のう胞状過形成		/				/			
		動脈炎		/				/			
	甲状腺	アミロイド沈着									
	上皮小体	アミロイド沈着									
	副腎	被膜下細胞増生									
		皮髄境界部褐色色素沈着増加									
大脳	石灰沈着										
眼球	白内障										
皮膚	皮下膿瘍										

* :p <0.05、** :p <0.01 [Fisher直接確率法]、

()内の数値は当該臓器の検査動物数

¹⁾:1例が投与47週で事故死したため評価から除外した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

対照群と比較して、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変を下表に示す。

(腫瘍性病変を有する動物数)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
検査動物数									
肝	肝細胞腺腫								
肺	腺腫								
	癌								

* :p <0.05、** :p <0.01 [Fisherの直接確率法]

¹⁾: 1例が投与47週で事故死したため評価から除外した

5000 ppm群雌雄において肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、検体投与によるものと考えられた。肝細胞癌の発生頻度は対照群と同等であった。

1000 ppm群雄においても途中死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2-1 腫瘍性病変

性別		雄				雌				
		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	
投与量(ppm)		腫瘍性病変発生数								
時期	臓器	腫瘍名								
13週層殺	検査動物数									
	肺	B 腺腫								
0578週死亡	検査動物数									
	全身性	M 骨髓性白血病								
		M 悪性リンパ腫								
	脾	B 血管腫								
		M 血管肉腫								
	肺	B 腺腫								
		M 腺癌								
	小腸	B 乳頭腺腫								
	肝	B 肝細胞腺腫								
		B 血管腫								
		M 肝細胞癌								
		M 肝芽細胞腫								
		M 血管肉腫								
	膵	M 組織球肉腫								
		B 島細胞腺腫								
	子宮角	B 子宮内膜間質性ホリブ								
		B 腺腫								
		B 平滑筋腫								
	子宮頸管	M 平滑筋肉腫								
	副腎	B 褐色細胞腫								
大腿骨	B 骨腫									
骨格筋	M 血管肉腫									
ハダ腺	B 腺腫									
皮膚	B 角化棘細胞腫									
	M 平滑筋肉腫									
	M 組織球肉腫									
乳腺	M 腺癌									
腹腔	M 血管肉腫									

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍、*: p < 0.05 [Fisher直接確率法]

—: 検査しなかった () 内の数値は当該臓器の検査動物数。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変

		性 別		雄				雌			
		投 与 量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
時 期	臓 器	腫 瘍 名		腫 瘍 性 病 変 発 生 数							
7 8 週 層 殺	検 査 動 物 数										
	全身性	M 悪性リンパ									
	骨 髓 (大腿骨)	B 血管腫									
		M 血管肉腫									
	骨 髓 (胸骨)	B 血管腫									
		M 血管肉腫									
	リンパ節 (腸間膜)	M 組織球肉腫									
	脾	B 血管腫									
		M 血管肉腫									
		M 組織球肉腫									
	肺	B 腺 腫									
		M 腺 癌									
	肝	B 肝細胞腺腫									
		B 血管腫									
		M 肝細胞癌									
		M 血管肉腫									
		M 組織球肉腫									
	脾	B 島細胞腺腫									
	腎	M 血管肉腫									
	膀胱	M 移行細胞癌									
	精 囊	B 腺 腫									
	前立腺	B 腺 腫									
卵 巢	B 顆粒膜細胞腫瘍										
	B 腺 腫										
子宮角	B 子宮内膜間質性ホリープ										
	M 血管肉腫										
	M 平滑筋肉腫										
下垂体	B 前葉腺腫										
甲状腺	B C細胞腺腫										
副 腎	B 褐色細胞腫										

B: 良性腫瘍、 M: 悪性腫瘍 *: p < 0.05、 **: p < 0.01 [Fisher 直接確率法]

()内の数値は当該臓器の検査動物数。

表2-3 腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
時期	臓器	腫瘍名		腫瘍性病変発生数					
7 8 週 屠 殺	検査動物数								
	骨	M 骨肉腫							
	眼	M 悪性神経鞘腫							
	ハダ腺	B 腺腫							
	皮膚	B 角化棘細胞腫							
		B 血管腫							
		M 平滑筋肉腫							
乳腺	M 腺癌								
腹腔	M 血管肉腫								
全 動 物	検査動物数								
	全身性	M 骨髄性白血病							
		M 悪性リンパ腫							
	骨髄 (大腿骨)	B 血管腫							
		M 血管肉腫							
	骨髄 (胸骨)	B 血管腫							
		M 血管肉腫							
	リンパ節 (腸間膜)	M 組織球肉腫							
	脾	B 血管腫							
		M 血管肉腫							
		M 組織球肉腫							
	肺	B 腺腫							
		M 腺癌							
	小腸	B 乳頭腺腫							
	肝	B 肝細胞腺腫							
B 血管腫									
M 肝細胞癌									
M 肝芽細胞腫									
M 血管肉腫									
	M 組織球肉腫								
膵	B 島細胞腺腫								
腎	M 血管肉腫								
膀胱	M 移行細胞癌								

B: 良性腫瘍、 M: 悪性腫瘍、 *: p < 0.05、 **: p < 0.01 [Fisher直接確率法]

()内の数値は当該臓器の検査動物数

1): 1例が投与47週で事故死したため評価から除外した

表2-4 腫瘍性病変

		性 別		雄				雌				
		投 与 量(ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	
時 期	臓 器	腫 瘍 名		腫 瘍 性 病 変 発 生 数								
全 動 物	検 査 動 物 数											
	精 囊	B 腺 腫										
	前立腺	B 腺 腫										
	卵 巢	B 顆粒膜細胞腫瘍										
		B 腺 腫										
	子 宮 角	B 子宮内膜間質性ポリープ										
		B 腺 腫										
		B 平滑筋腫										
		M 血管肉腫										
		M 平滑筋肉腫										
	子宮頸管	M 平滑筋肉腫										
	下垂体	B 前葉腺腫										
	甲状腺	B C細胞腺腫										
	副 腎	B 褐色細胞腫										
	大腿骨	B 骨 腫										
	骨	M 骨肉腫										
	骨格筋	M 血管肉腫										
	眼	M 悪性神経鞘腫										
	ハダゲ腺	B 腺 腫										
	皮 膚	B 角化棘細胞腫										
		B 血管腫										
		M 平滑筋肉腫										
		M 組織球肉腫										
	乳 腺	M 腺 癌										
	腹 腔	M 血管肉腫										
	腫 瘍 数	良 性										
悪 性												
腫 瘍 総 数												
良性腫瘍を持つ動物数												
悪性腫瘍を持つ動物数												
腫瘍を持つ動物数												
検 査 動 物 数												

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

—: 検査しなかった、()内の数値は当該臓器の検査動物数。

1): 1例が投与47週で事故死したため評価から除外した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスにおける18カ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、5000 ppm群雄に貧血が観察され、また雌雄に血小板数の増加および雄に白血球数の減少がみられた。また、5000 ppm群雌雄では剖検、臓器重量および病理組織学的検査で肝に対する影響が認められた。1000 ppm群雌雄においても肝の病理組織学的検査で非腫瘍性病変の増加が認められた。従って、無毒性量(NOEL)は雌雄とも200 ppm(雄 20.99mg/kg/日、雌 19.58mg/kg/日)と考えられた。

また、5000 ppm群雌雄および1000 ppm群雄で肝細胞腺腫が有意に増加したことから、マウス肝に良性腫瘍が惹起されることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2-1) マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験

-肝臓におけるポルフィリン蓄積に関する追加病理組織学的検査-

(資料 No.T-18-1)

試験機関:

報告書作成年:

背景と目的 :資料No.T-18の肝臓の病理検査で肝臓星(クッパー)細胞の褐色色素沈着がみられた5000 ppm群の雄3例について、追加の肝薄切標本を作製し、特殊染色により褐色色素顆粒の組織化学的特徴付けを行い、ポルフィリンの有無を明らかにする。

ヘマトキシリン・エオジン染色標本では褐色色素沈着が観察され、資料T-18との再現性が確認された。4種の特殊染色に対する反応性から褐色色素には、多糖類、リポフスチンおよびポルフィリンが含まれることが示唆された。また、クッパー細胞内のホール染色陽性顆粒は、ポルフィリン色素であると考えられた。

(12)繁殖毒性および催奇形性

1)繁殖毒性

(資料 No.T-21)

試験機関:

[GLP準拠]

報告書作成年:1996年

検体の純度 : %

試験動物 : CD(SD)系ラット、1群雄24匹、雌24匹、投与開始時5週齢

投与期間 : P世代;投与開始からF₁児離乳時までの18週間

F₁世代;離乳時からF₂児離乳時までの18週間

F₂世代;離乳まで

(1994年11月4日~1995年7月17日)

投与方法 : 検体を0、100、1000、10000 ppmの濃度で混入した飼料を随時摂食させた。

投与量設定根拠:

方法および試験項目:概要を次表にまとめた。

一般状態および死亡率:全動物について全検査時期に一般状態および生死を毎日観察した。また、体重を測定する際には個々の動物を手にとって詳細に観察した。

体重 :投与期間中は毎週、全親動物の体重を測定し、体重増加量を求めた。また、妊娠0日、7日、14日および20日、哺育0日、7日、14日および21日に体重を測定し、体重増加量を求めた。児動物では、哺育0日、4日、7日、14日および21日に、雌雄別に1腹分まとめて重量を測定し、雌雄ごとの平均体重を求めた。

摂餌量 :雄については交配期間中の第11週を除き、投与期間を通して毎週測定した。雌では育成期間中は毎週、妊娠7日、14日および20日、哺育0日、7日、14日および21日に測定した。交尾できなかった雌は、交配期間終了後7日、14日、20日および32日に測定した。分娩の認められなかった雌は、交尾確認後25日以降1週ごとに7日間の摂餌量を測定した。

検体摂取量:育成期間中における検体摂取量(mg/kg/日)を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

交配および妊娠の確認; 雌の性周期を膣垢像で確かめ、発情前期または発情期にある雌を雄と1対1で同居させた。翌日膣栓の有無または膣垢中の精子の有無により交尾を確認し、確認された日を妊娠0日とした。妊娠は分娩および着床痕の有無で確認した。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠、出産および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交尾した雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{正常出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

妊娠期間 = 交尾確認日から分娩完了日までの日数

着床数 = 着床痕を有する動物の1腹当りの平均着床数

$$\text{産児数} = \frac{\text{総産児数}}{\text{正常出産雌数}}$$

$$\text{性比} = \frac{\text{総雄産児数}}{\text{総産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育0日の生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育0日の生存児数}}{\text{産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育4日の生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日の生存児数}}{\text{哺育0日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育21日の生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育21日の生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

精子 ;剖検時に臓器重量を測定した雄および妊娠不成立の雄の精巢上体尾部精子数と運動性を調べ、形態を観察した。精子数は精巢上体尾部当たりおよび精巢上体尾部1g 当たり、運動性は自動性を示す精子の百分率、ならびに形態は正常形態精子の百分率として表した。

肉眼的病理検査;哺育児の離乳後、全ての親動物について実施した。また、哺育4日に選抜されなかった哺育児、次世代に選抜されなかったF₁ 離乳児およびF₂ 離乳児について実施した。

臓器重量 ;各世代の親動物について各群雌雄各10匹について脳、下垂体、肝、脾、腎、副腎、卵巣、子宮、精巢、精巢上体、精囊(凝固腺を含む)および前立腺の重量を測定し、体重比を算出した。

病理組織学的検査;0 および10000 ppm群の全親動物について、生殖器官(卵巣、子宮、膈または精巢、精巢上体、精囊、凝固腺、前立腺)と下垂体、肝、脾、腎および肉眼的異常部位について検査した。また、100および1000 ppm 群では肉眼的に妊娠の証拠が得られなかった雌およびその雌と交配した雄、全哺育児が死亡した母動物については、生殖器と下垂体の病理標本を作成し、検査した。肝および腎は10000 ppmで投与に起因すると思われる肉眼的所見が認められたため、全投与群について実施した。10000 ppm群のF₁ 動物において、副腎重量の有意な低下が認められたため、0 および10000 ppm群の雌雄各10匹のF₁ 動物について副腎の病理標本を作成して検査した。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)	1群 雄 24 匹 雌 24 匹	一般状態、生死を毎日観察。体重、摂餌量を週1回測定。性周期の検査。
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓または膣垢中の精子で確認(妊娠0日)。	性周期の検査。 交配状況の観察。
	妊娠(3週)		妊娠0、7、14、20日目に体重測定。摂餌量を7、14、21日に測定。
	出産		出産状況の観察。 新生児数、死産児数、外表異常、性別および同腹生存児動物体重測定。
	哺育(3週)	哺育4日目に各同腹児数を雄4匹雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)。	哺育0、7、14および21日目に母動物の体重、摂餌量を測定。 哺育0、4、7、14および21日目に生存児数、児動物体重測定。 途中死亡児および4日目屠殺児を剖検。
F ₁	離乳	次世代用の各群雌雄各 24 匹を各腹から無作為に選抜。	全親動物について剖検し対照群と最高投与群の病理組織学的検査。各群雌雄各10匹について臓器重量測定。着床痕数の調査。雄親動物の精子について数、運動性および形態を検査。 次世代用以外の児動物を剖検。
	生育(14週)	} (P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配(3週)		
	妊娠(3週)		
	出産		(P世代に準ずる)
哺育(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)	
F ₂	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
	生育(0週)		離乳後直ちに全親動物を剖検し、対照群と最高投与群について病理組織学的検査。各群雌雄各10匹について臓器重量測定。着床痕数の調査。 雄親動物の精子について数、運動性および形態を検査。 全児動物を剖検。

結 果 :概要を以下の表に示す。

<親動物>

一般状態および死亡率;PおよびF₁ 親動物ともに全ての群の雌雄において脱毛、痂皮あるいは被毛のよごれなどいくつかの所見がみられたが、出現頻度に対照群との間で差はみられなかった。

安楽死させた3例(1000 ppm群P雄、10000 ppm群P雄および対照群F₁ 雌)は、顔面骨の骨折が認められ、ケージ内での事故によるものと考えられた。死亡は2例(100 ppm群P雄および1000 ppm群P雌)みられ、100 ppm群P雄の死因は不明であった。1000 ppm群P雌では腹部膨満がみられたが分娩は観察されず、腹水貯留および子宮腔の拡張と死亡胚1個が認められた。死因は妊娠または分娩異常に関連すると考えられた。

体 重 ;100および1000 ppm群では試験期間を通して対照群との間に差はなかった。

10000 ppm群雄では、Pで6~18週およびF₁で投与期間を通して有意に低値であった。

10000 ppm群雌では、F₁の育成期間の0~7週で有意な低値が観察された。これらの動物では、体重増加量も低値を示した。

摂 餌 量 ;10000 ppm群のP雄では投与の影響はなかったが、F₁ 雄では有意な低値がみられた。雌では10000 ppm群ではF₁ で低値がみられた。

繁殖能力 ;PおよびF₁ ともに交配能力および繁殖能力のいずれの指標についても異常はみられなかった。性周期ならびに精子の数、運動性および形態にも異常は認められなかった。

肉眼的病理検査;10000 ppm群雌雄のPおよびF₁ で肝および腎の暗調化の出現頻度が高く、P雌の腎暗調化を除き対照群との間に有意差がみられた。また、10000 ppm群F₁ 雄では肝腫大の出現頻度が有意に高かった。

臓器重量 ;10000 ppm群で有意差が認められ、雄ではPの肝重量の低値、腎体重比の高値およびF₁ の腎重量および体重比の高値であった。また、Pの精嚢体重比、F₁ の脳体重比の高値がみられたが、絶対重量に有意差はなく体重がやや低かったことによる変動と考えられた。副腎はF₁ で重量および体重比ともに低値であった。

1000 ppm群雌では、Pの下垂体体重比が低値を示したが、比較的体重の重い個体が臓器秤量用に使われたことによる偶発的変化と考えられた。10000 ppm群雌では、Pの肝重量および体重比、腎重量の高値、F₁ の肝体重比および腎体重比の高値、F₁ の副腎重量の低値がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

10000 ppm群でみられた副腎重量の変化は、対照群の値(雄:重量;31.0± 5.3 mg、体重比;0.00516±0.00064、雌:重量;42.2±2.7 mg、体重比;0.01259±0.00143)が背景データ(雄:重量;27.2~29.9 mg、体重比;0.00474~0.00531、雌:重量;33.4~41.6 mg、体重比;0.01094~0.01303)を上回っているか、あるいは範囲内でも高い方であったこと、病理組織学的検査では雌雄ともにこれに対応する所見がみられなかったことから、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査;10000 ppm群では、P雄で肝の単細胞壊死、炎症細胞浸潤、星細胞褐色色素沈着増加および胆管増生ならびに腎の近位尿細管好酸性小体消失および近位尿細管上皮褐色色素沈着の増加が対照群と比較して有意に増加した。同群F₁ 雄でもこれらの変化に加えて肝の小葉中心性肝細胞肥大が有意に増加した。10000 ppm群雌でも肝および腎に同様な変化がみられ、PおよびF₁で肝の単細胞壊死、炎症細胞浸潤および星細胞褐色色素沈着増加ならびに腎の近位尿細管上皮褐色色素沈着増加が有意に高かった。10000 ppm群では、対照群と比較してP雄およびF₁雌で初期慢性腎症が有意に低下したが、毒性学的に意義のない変動であった。

<児動物>

一般症状および死亡率;F₁ およびF₂ 哺育児の症状観察で対照群と比較して有意な変化はみられなかった。哺育児の死亡(消失を含む)に対照群との間に差はみられなかった。

平均産児数、性比および生存率;F₁ およびF₂ 哺育児の平均産児数、性比および生存率のいずれについても対照群と比較して有意な変化はみられなかった。

体 重 ;10000 ppm群では、F₁ およびF₂ 哺育児の雌雄ともに哺育14~21日に低い傾向を示し、F₁ 雌雄哺育児とも哺育21日、F₂ 哺育児の雄で哺育21日と雌で哺育14日および21日で有意に低値であった。

病理組織学的検査;哺育0~4日に死亡した哺育児、哺育4日の哺育児調整後に淘汰した哺育児、5~21日の期間中に死亡した哺育児および離乳児の剖検で種々の所見が観察されたが有意な変化ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、10000 ppm群で親動物の体重および摂餌量の有意な減少、肝と腎の暗調化および重量増加、肝と腎に病理組織学的な変化、ならびに児動物に体重減少が認められた。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。したがって、無影響量(NOEL)は親動物に対して1000 ppm(雄70.8 ~82.3mg/kg/日、雌 80.1 ~91.2mg/kg/日)、繁殖については10000 ppm(雄 721~844mg/kg/日、雌 813~901mg/kg/日)であり、児動物に対するNOELは1000ppmであると結論された。

〔申請者注〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世 代			親:P 児:F ₁				親:F ₁ 児:F ₂				
投 与 量(ppm)			0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
動 物 数		雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
育成期間中の検体 摂取量(mg/kg/日)		雄	0	6.84	70.8	721	0	8.10	82.3	844	
		雌	0	7.78	80.1	813	0	9.06	91.2	901	
死 亡 率(%)		雄	0	4	4	4	0	0	0	0	
		雌	0	0	4	0	4	0	0	0	
親 動 物	体 重 増 加 量(g)	雄	育成期間								
			試験期間								
		雌	育成期間								
			妊娠期間								
			哺育期間								
	育成期間中の平均 摂餌量(g/匹/日)		雄								
			雌								
	交 配 成 績	交尾率(%)	雄								
			雌								
		妊娠率(%)									
出産率(%)											
妊娠期間(日)											
着 床 痕 数											
出 産 児 数											
性 比	哺 育 0 日										
生 存 率 (%)	哺 育 0 日		97.0	92.8	98.0	98.3	98.8	96.3	98.1	97.7	
	哺 育 4 日		97.9	96.9	99.1	99.2	98.0	98.6	98.8	97.9	
	哺 育 21 日		99.5	95.5	100	98.2	100	98.9	100	100	
児 動 物	体 重 (g)	哺 育 0 日	雄								
			雌								
		哺 育 4 日	雄								
			雌								
		哺 育 7 日	雄								
			雌								
哺 育 14 日	雄										
	雌										
哺 育 21 日	雄										
	雌										

*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 [DunnettまたはScheffeの順位和検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世 代				親:P 児:F ₁				親:F ₁ 児:F ₂				
投 与 量(ppm)				0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
親 動 物	臓 器 重 量 (g) a)	肝	雄	重量								
			雌	重量								
				体重比								
		腎	雄	重量								
				体重比								
			雌	重量								
		体重比										
		副 腎	雄	重量								
				体重比								
		雌	重量									
			体重比									
		脳	雄	体重比								
	下垂体	雌	体重比									
	精 囊	雄	体重比									
	肉 眼 的 病 理 検 査 b)	肝	暗調化		雄							
			雌									
		腫 大		雄								
		腎	暗調化		雄							
			雌									
		着 床 痕 数										
	病 理 組 織 学 的 検 査 b)	肝	単細胞壊死		雄							
			雌									
		炎症細胞 浸潤	雄									
			雌									
星細胞 褐色色素 沈着増加		雄										
		雌										

a) 対照群に対する変動率(%)を示す

↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ ↓↓ : p<0.01, ↑↑↑ ↓↓↓ : p<0.001 [Dunnett、ScheffeまたはKruskal-Wallis検定]

b) 検査全動物数24匹の中で所見がみられた動物数

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 [Fisher検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世 代		親:P 児:F ₁				親:F ₁ 児:F ₂			
投 与 量(ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
親 動物	病理組織学的検査 a)	肝	小葉中心性 肝細胞肥大	雄					
			胆管増生	雄					
		腎	近位尿細管 好酸性小体 消失	雄					
				雌					
			近位尿細管 上皮褐色色 素沈着増加	雄					
				雌					
			初期 慢性腎症	雄					
				雌					

a) 検査全動物数24匹の中で所見がみられた動物数

*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 [Fisher検定]