

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌを用いた12ヶ月の反復経口投与毒性試験

(資料 68)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1987 年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : ビーグル犬、1群 雌雄4頭

開始時6ヵ月齢(体重 雄 8.4~11.0 kg、雌 8.5~10.2 kg)

試験期間 : 12ヵ月

投与方法 : 検体をコーン油に溶解して、ゼラチンカプセル内に封入後、1、5及び25 mg/kg/日の用量で12ヵ月にわたって1日1回強制経口投与した。

検体溶液は1ヵ月に1回調製した。

対照群には検体を含まないコーン油をゼラチンカプセル内に封入したものを投与した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群に含め全試験群で飼料・胃液嘔吐及び下痢が見られた。各個体について全投与日数に対する症状発現日数の比をとり、対照群と投与群を比較した。

飼料嘔吐については、25 mg/kg 投与群の雌雄及び5 mg/kg 投与群の雄で有意な増加が見られ、5 mg/kg 投与群の雌でも増加する傾向が見られた。また、下痢については25 mg/kg 投与群の雌雄で有意な増加が、5 mg/kg 投与群の雌で増加する傾向が見られた。

検体投与との関連性について、25 mg/kg 投与群の雌雄及び5 mg/kg 投与群の雄の飼料嘔吐、下痢の発生増加は後述する血液生化学的検査値の変動との関連も認められることから検体投与との関連は否定できないが、5 mg/kg 投与群の雌の飼料嘔吐及び下痢の増加傾向は、他の検査項目に関連した変化が見られず、検体投与との関連はないと考えられる。

一方、胃液嘔吐の発生に関しては、25 mg/kg 投与群の雌雄及び5 mg/kg 投与群の雄で増加する傾向が見られたが、対照群に比べて有意差は見られず検体投与との関連性は不明である。嘔吐、下痢の状況を次頁の表に示した。

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。

表1. 嘔吐、下痢の累積発生日数(平均値)

性別	雄				雌			
	0	1	5	25	0	1	5	25
投与量(mg/kg)								
試料嘔吐	2.3	12.3	23.3↑	212.5↑	4.5	5.5	17.8	121.8↑
胃液嘔吐	0.8	4.3	6.3	4.8	2.8	3.8	5.0	10.8
下痢	0.8	0	0.5	62.3↑	0.3	0	4.3	57.3↑

↑: p<0.01 (Mann-Whitney U 検定)

皮膚のびらん・脱毛が 25 mg/kg 投与群では雄 2 例、雌 1 例、5 mg/kg 投与群では雄 1 例に見られた。皮膚病変の発生数を下表に示した。

表2. 皮膚症状

投与期間(週)	1~13				14~26				27~39				40~52				
	0	1	5	25	0	1	5	25	0	1	5	25	0	1	5	25	
雄	脱毛	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2
	びらん	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	1	1
雌	脱毛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	びらん	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

(検査動物数は全試験期間中とも雌雄各 4 頭)

尚、試験期間中を通じて、死亡は見られなかった。

体重変化: 投与開始から 14 週時までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

25 mg/kg 投与群の雌雄で、投与期間中に増加抑制傾向が認められ、有意な差が見られる時期もあり、検体投与に関連した変化と考えられる。また、5 mg/kg 投与群の雌で投与期間後期に僅かな増加抑制傾向が見られたが、25 mg/kg 投与群でより顕著な抑制の見られた雄で変化が見られなかったことにより、5 mg/kg 投与群の雌の増加抑制傾向は検体投与とは関連のない変化と考えられる。

表3. 体重変化

性別	雄			雌		
	1	5	25	1	5	25
投与群(mg/kg)						
13 週	99	99	83	102	100	93
26 週	99	101	79	103	100	93
38 週	99	101	↓ 77	103	96	92
52 週	97	97	↓ 77	104	96	92

↓: p<0.05 (Dunnett/Sheffe 多重検定)、表内の数値は対照群に対する比率%

摂餌量: 全動物の摂餌量を投与開始から 14 週時までは週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。

25 mg/kg 投与群の雌雄で、投与開始から 4 ないし 5 週時に低下傾向が見られたが、それ以降は対照群と同程度であった。また、5 mg/kg 投与群の雌雄で投与期間中一時的に低下傾向が見られ、雌では総平均値も減少したが、用量相関性がないことから検体投与とは関連のない変化と考えられる。

血液学的検査: 投与開始前ならびに投与開始後 13、26 及び 52 週時に雌雄全群を対象として、一晚絶食後に無麻酔下で、橈側皮静脈から採取した。

検査項目はヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球数、白血球百分比及び網赤血球数であった。

表4. 血液学的検査

性別	雄			雌		
	1	5	25	1	5	25
投与群(mg/kg/日)						
分葉核好中球数 26 週	91	80	71	86	73	↓70
赤血球数 13 週		101	92		98	90
ヘモグロビン量 13 週		101	92		100	92
ヘマトクリット値 13 週		99	91		100	91

↓: p<0.05 有意差あり (Dunnett/Scheffe 多重検定)

表内の数値は対照群に対する比率%

投与開始後 26 週時に、25 mg/kg 投与群の雌で分葉核好中球の有意な減少が認められたが、関連のある他の測定項目に異常が認められなかったことから、検体投与に起因する変化とは考えられない。投与開始後 13 週時に 25 mg/kg 投与群の雌雄で、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少傾向が認められ、検体投与に起因する変化と考えられる。しかしながら、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少傾向は投与開始後 26、及び 52 週時では認められなかった。

血液生化学検査: 上記の血液学的検査における同一検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチターゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リンを測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

なお、投与開始前の結果については省略した。

表5. 血液生化学検査

性別	雄			雌		
	1	5	25	1	5	25
GOT 26週			↓ 67			
尿素窒素 26週			↑ 138			
血糖 13週			↓ 88			
ナトリウム 13週			↓ 97			

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$, 空欄は異常なし。(Dunnett/Scheffe 多重検定)
表内の数値は対照群に対する比率%

雄の 25 mg/kg 投与群において、投与開始後 13 週時に血糖及びナトリウムの有意な減少、投与開始後 26 週時に尿素窒素の有意な増加が認められた。これらの変化は、それ以降も継続する傾向を示した。また、投与期間中、25 mg/kg 投与群の雄でカリウムの低下傾向が認められた。血糖及びナトリウムの減少は前述した下痢・嘔吐に関連した栄養状態の悪化ないし電解質バランスの異常に関連する変化と考えられ、検体投与に関連した変化と考えられる。尿素窒素の増加については他の検査項目から腎障害との関連を裏付けるような変化は見られなかった。

なお、投与開始後 26 週時に雄の 25 mg/kg 投与群で認められた GOT の有意な減少は同時期の対照群の値が高かったことによる相対的な変化であり、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

尿検査: 投与開始前ならびに投与開始後 13、26 及び 52 週時に雌雄全群について、量、色、沈渣、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン及びビリルビンを検査した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

表6. 尿検査

性別	雄			雌		
	1	5	25	1	5	25
尿量 26週	↓ 57	↓ 46				
比重 52週	↑ 101				↓ 97	
蛋白質 52週					↓ *	

↑ ↓ : $p < 0.05$, 空欄は異常なし。(Mann-Whitney U 検定)

表内の数値は対照群に対する比率%、* 試験紙法により平均値を算定できず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

上記のすべての変化には、用量相関性が認められないことから、偶発的な変化と考えられる。

眼科学的検査：投与開始前ならびに投与開始後 26 及び 52 週時に雌雄全群を検査した。

各検査時期、また各投与群とも、検体投与に起因すると考えられる異常は見られなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣及び前立腺の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群に比べ統計学的有意差が認められた項目を示す。

表7. 臓器重量

性別	雄			雌		
	1	5	25	1	5	25
投与群(mg/kg/日)						
最終体重			↓ 77			
心臓 湿重量			↓ 76			
肝臓 対体重比			↑ 137			
副腎 対体重比			↑ 156			

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ 、空欄は異常なし。(Dunnett/Scheffe 多重検定)
表内の数値は対照群に対する比率%

25 mg/kg 投与群の雄で肝臓重量の対体重比の有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。他の変化は低体重に基づく変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時の全動物を対象として、検査を行った。

25 mg/kg 投与群において、削瘦又は体型小型化が雄で 3 例、雌で 1 例見られた。また、脱毛又は痂皮が雄 2 例、雌 1 例で見られた。

5 mg/kg 投与群において、皮膚のびらん・肥厚が雄 1 例で見られた。

なお、5 mg/kg 投与群の雌 1 例で見られた皮下水腫については、病理組織学的には特に異常が見られず、検体投与に起因した変化とは考えられない。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め腎臓、末梢神経、胸腺、上皮小体、骨・骨髄、リンパ節、大動脈、唾液腺、食道、胃、胆のう、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、子

本資料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。

宮、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

次の表に全動物の病理組織所見を示した。

表8. イヌの病理組織検査(全動物)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg)	0	1	5	25	0	1	5	25
	所見 / 検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小肉芽腫	1	0	1	0	1	2	2	1
腎臓	硝子円柱	0	0	0	1	0	0	0	0
	近位尿細管 褐色色素沈着増加	0	0	0	1	0	0	0	1
	石灰化	0	0	1	0	0	0	0	1
	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	ガンディー・ガムナ結節	3	1	1	1	1	1	1	2
	うっ血	0	2	2	1	0	0	0	1
肺	肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	糜爛	0	0	0	0	1	0	0	1
腸	うっ血	1	0	1	1	0	0	0	2
精巣	無精子症	0	0	1	0	-	-	-	-
	精細管萎縮	1	2	1	0	-	-	-	-
	単核細胞浸潤	1	1	0	0	-	-	-	-
精巣上体	動脈周囲炎	1	0	2	1	-	-	-	-
	単核細胞浸潤	0	1	0	0	-	-	-	-
前立腺	単核細胞浸潤	0	1	0	0	-	-	-	-
卵巢	嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
下垂体	前葉、嚢胞	1	1	1	1	0	0	1	1
甲状腺	明細胞過形成	0	0	0	0	1	2	0	0
副腎	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
脳	髄膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	皮膚炎	0	0	1	2	0	0	0	1
	毛嚢萎縮	0	0	0	2	0	0	0	1
	小肉芽腫	1	0	1	1	2	2	1	0
リンパ節	褐色色素沈着増加	0	0	0	1	0	1	1	1
扁桃	うっ血	0	0	0	0	1	0	2	0

25 mg/kg 投与群において、表皮過形成、角化亢進、真皮内への炎症性細胞浸潤等より成る皮膚炎ならびに毛嚢萎縮が、雄 2 例及び雌 1 例で見られた。5 mg/kg 投

本資料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。

与群の雄においても同様の皮膚炎が1例見られた。雄の5 mg/kg 以上及び雌の25 mg/kg 投与群で認められた皮膚の組織変化は検体投与に関連した変化と考えられる。

その他に、種々の非腫瘍性病変が、対照群を含む全群の雌雄で散発的に見られたが、いずれの変化も検体投与によるものとは考えられない。また、全検査動物に腫瘍性病変は認められなかった。

なお、先に実施された本剤のラセミ体によるイヌの慢性毒性試験¹⁾において検討された神経系に対する障害あるいはそれを示唆する異常は、今回の試験において特に認められなかった。

以上の結果から、本剤の12カ月間強制経口投与による慢性毒性試験における影響として、雄においては5 mg/kg 以上の投与群で飼料嘔吐、及び皮膚病変が見られ、雌においては、25 mg/kg 投与群で飼料嘔吐、下痢、皮膚病変及び体重増加抑制が認められ、また血液学的検査の結果、貧血傾向が観察されたので最大無毒性量は、雄で1 mg/kg/日、雌で5 mg/kg/日であると判断される。

¹⁾: ZR3210 Technical Six Month Subchronic Dog Study、Sep.15.1980

2) ラットを用いた経口投与による2年間の慢性毒性・発癌性併合試験

(資料 22)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : CD系ラット 1群雌雄各85匹(第2対照群は雌雄各55匹)

投与開始時7週齢(体重 雄112~208g、雌87~117g)

投与後3カ月時に各群雌雄各20匹を、12カ月時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。なお、第2対照群については中間屠殺を実施しなかった。

以下に動物の供試状況を示す。

投与群 (mg/kg)		第1 対照群	第2 対照群	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
3カ月 中間屠殺	雄	20	0	20	20	20	20	20	20
	雌	20	0	20	20	20	20	20	20
12カ月 中間屠殺	雄	10	0	10	10	10	10	*	*
	雌	10	0	10	10	10	10	*	*
24カ月 最終屠殺	雄	55	55	55	55	55	55	*	*
	雌	55	55	55	55	55	55	*	*
合計	雄	85	55	85	85	85	85	85*	85*
	雌	85	55	85	85	85	85	85*	85*

*: 3カ月時の中間屠殺の結果に基づき、慢性毒性試験まで引き継ぐには毒性が強すぎると判断されたため120日目(約4カ月)で中止した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験期間 : 24 カ月

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解させ、0.25、0.5、1.0、2.5、10、20 mg/kg の投与用量で 1 日 1 回強制経口投与した。投与後 3 カ月時の中間屠殺の結果に基づき、10 及び 20 mg/kg 投与群は 120 日後に廃止し、その他の群は 24 カ月にわたって投与を継続した。

投与用溶液の調製は投与開始から 8 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回調製した。

第 1、第 2 対照群にはコーンオイルのみを同じように投与した。

用量設定の根拠:

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

流涎過多、ひっかき行動、異常姿勢、流涙過多、苛立ち、一時的活動増加に続く活動減少等が 1 mg/kg 以上の投与群において観察されたが、これらの症状は投与後 3 時間でピークとなり、6 時間後にはほとんどおさまり、翌日の投与時には完全に回復した。なお、この急性的な薬物症状は、投与期間中継続して発現した。

その他の臨床所見として、検体投与群において試験初期に、皮膚病変(脱毛、痂皮、痂皮を伴う表皮剥離)の発生率が高かった。これらの皮膚病変は検体による皮膚への接触刺激に伴う搔痒感により動物が自ら傷つけたことが主因と思われたので、皮膚接触をさけることを目的として、投与溶液が皮膚に付着することのないように、投与時注意し、また、皮膚病変の認められた動物の爪を 1 週間に 1 回切るという処置を施したところ皮膚病変の発生は著しく減少した。

以下に皮膚病変の発生した動物数を示す。

[申請者注] 動物の搔痒感誘発は、検体の皮膚への直接刺激だけではなく、動物代謝試験の体内分布の結果から吸収後の検体の影響も考えられる。しかし、いずれにしても、爪きりの処置で皮膚病変が改善されたことから、観察された皮膚病変は動物が自ら傷つけたことが主因であることに間違い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薬株式会社にある。

性別		雄								雌							
投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
脱毛	1~13週	3	6	2	12	11	10	11	7	7	1	7	6	6	15	11	21
	14~26週	1	1	1	1	3	7	6	3	6	0	5	6	9	15	12	21
	27~39週	2	0	0	0	4	7	-	-	4	1	4	3	2	10	-	-
	40~52週	0	0	0	1	4	4	-	-	5	1	4	2	0	5	-	-
	53~65週	0	0	0	0	2	1	-	-	0	1	1	4	1	2	-	-
	66~78週	1	0	0	0	4	4	-	-	3	1	1	5	1	3	-	-
	79~91週	1	0	0	1	5	4	-	-	4	2	5	5	0	3	-	-
	92~105週	5	3	1	4	7	5	-	-	3	1	5	2	1	2	-	-
痂皮	1~13週	0	0	0	9	18	19	11	5	7	1	3	2	11	16	6	5
	14~26週	0	0	0	1	3	2	2	0	0	0	0	0	0	3	1	8
	27~39週	0	0	1	0	2	1	-	-	1	0	0	0	0	2	-	-
	40~52週	0	1	2	0	0	1	-	-	0	0	0	1	0	0	-	-
	53~65週	1	1	1	1	3	0	-	-	0	0	1	2	0	1	-	-
	66~78週	1	2	1	1	2	1	-	-	0	0	0	0	0	1	-	-
	79~91週	1	0	1	0	0	2	-	-	0	0	3	0	0	1	-	-
	92~105週	0	0	0	0	2	3	-	-	0	1	1	1	1	0	-	-
痂皮を伴う表皮剥離	1~13週	2	1	1	9	8	6	9	4	1	0	2	3	4	3	5	9
	14~26週	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	11
	27~39週	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	2	-	-
	40~52週	0	0	0	0	1	0	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-
	53~65週	0	0	0	0	1	0	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-
	66~78週	0	0	1	0	2	1	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-
	79~91週	0	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-
	92~105週	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1	0	0	0	-	-

-: 3カ月時の中間屠殺の結果に基づき、120日目に廃止

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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。

試験終了時(24 カ月)の死亡率を以下の表に示す。

投与量(mg/kg)		第 1 対照群	第 2 対照群	0.25	0.5	1.0	2.5
雄	死亡数/供試数	35/55	33/55	34/55	33/55	39/55	21/55
	死亡率(%)	64	60	62	60	71	38
雌	死亡数/供試数	37/55	29/55	35/55	34/55	30/55	32/55
	死亡率(%)	67	53	64	62	55	58

なお、10 及び 20 mg/kg 投与群の試験中止時(120 日目)の死亡率は次の表の通りであった。

投与量(mg/kg)		第 1 対照群	第 2 対照群	10	20
雄	死亡数/供試数	1/65	0/55	3/65	6/65
	死亡率(%)	1.5	0	4.6	9.2
雌	死亡数/供試数	0/65	0/55	1/65	2/65
	死亡率(%)	0	0	1.5	3.1

試験終了時(24 カ月)の死亡率は、対照群と検体投与群を比べ差が認められなかったが、120 日目に試験を中止した 20 mg/kg 投与群の死亡率の増加は、検体投与に起因しているものと考えられた。

体重変化：投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、すべての生存動物の体重を測定した。

10 mg/kg 以上の投与群の雌雄とも試験の行われた全期間(17 週時まで)体重増加抑制が認められ、また 2.5 mg/kg 投与群の雄ではほぼ投与全期間(104 週)、雌では、投与後 55 週時以降、検体投与に起因すると考えられる体重増加抑制が認められた。次頁に主な時期の体重変化を示す。

その他の群においても、第 1 対照群に対し有意差を示す時期が散見されたが、第 2 対照群に対して有意差はみられず、これらを検体投与による影響とは考えなかった。

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。

性別	雄						雌					
	0.25	0.5	1	2.5	10	20	0.25	0.5	1	2.5	10	20
17週				↓ 96	↓ 85	↓ 72					↓ 92	↓ 89
51週				↓ 92	—	—					—	—
77週			↓ 93	↓ 89	—	—				↓ 90	—	—
*87週				↓ 90	—	—				↓ 89	—	—
97週				↓ 88	—	—					—	—
104週			↓ 85	↓ 87	—	—					—	—

↓: p<0.05、↓↓: p<0.01 (Dunnett の多重検定) 表内の数値は第1対照群に対する比率%

*:雌は88週

摂餌量及び食餌効率:

投与開始から13週間は週に1回、その後は2週間に1回、すべての生存動物の摂餌量を測定した。また食餌効率を投与開始から13週間時まで算出した。

10 mg/kg 以上の投与群の雌雄とも試験の行われた全期間(17週時まで)、摂餌量の減少が認められた。

104 週まで試験を継続した検体投与群において、時折、対照群に比べ統計学的に有意差(増加または減少)が認められたが、一貫した変化はなかった。投与後13週間時まで求めた食餌効率は10 mg/kg 以上の投与群でやや低い値を示したが、対照群に比べ統計学的に有意差は認められなかった。

検体摂取量: 各動物1日当りの投与量は、至近日の体重から算出し、投与用溶液の分析は投与開始から8週間は1週間に1回、その後は4週間に1回行った。

以下に投与用溶液の分析結果を示す。

設定投与量(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
分析値 対設定量 (%)	最小	93.9	93.9	91.9	93.0	92.1	98.0
	最大	108.1	106.1	108.1	109.1	109.1	105.1
	平均	100	99	100	102	101	102

いずれも設定投与量の±10%以内に収まり、平均検体濃度は、99~102%の範囲にあった。

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。

飲水量：投与開始から13週間は、2週間に1回、その後は4週間に1回、各群雌雄各20匹を対象として2日間にわたる飲水量を測定した。なお、飲水量測定には可能な限り同じ動物を用い、当該動物が死亡した場合は、同じ群より代替動物を選んだ。

10 mg/kg以上の投与群の雌雄とも試験の行われた全期間(17週時まで)、飲水量の増加が認められたが、これらの変化は検体投与に起因する影響と考えられる。2.5 mg/kg投与群の雄では試験開始より12カ月時まで、雌では全期間(104週時まで)を通じて飲水量の増加が散発的に観察された。

血液学的検査：投与開始前、雌雄各10匹、投与後6週、3カ月、6カ月、12カ月時に第2対照群を除く各群雌雄各10匹、18カ月と24カ月時に全群の雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢穿刺により採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数、MCV、MCH、MCHCを測定した。

検査動物数及び供試状況を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	第1 対照群		第2 対照群		0.25		0.5		1.0		2.5		10		20	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6週	10	10	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3カ月	10	10	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
6カ月	10	10	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-
12カ月	10	10	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-
18カ月	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-
24カ月	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-

-: 120日目に中止

投与後6週及び3カ月時は同じ動物より採血し、3カ月時に中間屠殺し、6カ月及び12カ月時は同じ動物より採血し、12カ月時に中間屠殺し、18カ月及び24カ月時は同じ動物より採血し、24カ月時に最終屠殺することを原則として各群雌雄10匹ずつを選出したが、当該動物が死亡した場合は同じ群より代替動物を選んだ。

本資料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。

下表に対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別		雄						雌					
投与量(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
白血球数	6週						↓70						
	18カ月				↓76	—	—					—	—
赤血球数	3カ月											↓92	
	6カ月				↑104	—	—					—	—
ヘモグロビン量	6週			↓95									
	3カ月							↓94					
	12カ月					—	—		↓96			—	—
ヘマトクリット値	6週			↓96									
	3カ月							↓95					
	12カ月					—	—		↓96			—	—
	24カ月					—	—		↓91			—	—
MCV	3カ月				↓96								
MCH	6カ月					—	—			↓96		—	—
	24カ月	↑106				—	—					—	—
MCHC	6カ月					—	—			↓98		—	—
	24カ月					—	—					—	—
血小板数	6週					↓86	↓87						
	3カ月								↑111				
	18カ月					—	—		↓83	↓84		—	—
分節核球	6週												↑161
	18カ月				↓57	—	—					—	—
	24カ月				↑137	—	—					—	—
リンパ球	6週						↓64						
	18カ月					—	—			↑135		—	—

↑ ↓ : p<0.05、↓ ↓ : p<0.01、— : 120日で廃止 (Dunnettの多重検定)

アンダーラインの数値は第2対照群と比較したときの比率%と有意差、その他は第1対照群との比較

いずれの投与群における変化も、正常範囲内の変動と考えられ、検体投与の影響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。

血液生化学検査：上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、ナトリウム、カリウム、塩素イオン、カルシウム、リン、ALP、総ビリルビン、アスパルテート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)、LDH、BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロール、糖を測定した。下記に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別		雄						雌					
投与群(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
ナトリウム	6週			↓98									↓96
	3カ月												↓98
カルシウム	6週											↓95	
	3カ月												↓94
ALP	6週												↑154
	3カ月						↑152						↑161
AST	3カ月						↑134						
	6週							↓85					
ALT	3カ月						↑129						
	18カ月					—	—			↑133		—	—
BUN	24カ月					—	—					—	—
総蛋白	6週											↓93	↓91
アルブミン	6週											↓92	↓92
	3カ月					↓94							↓87
	12カ月			↓91		—	—					—	—
コレステロール	6週	↑124									↓70	↓75	
糖	3カ月						↓77						↓86
総ビリルビン	6週												↓75

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、— : 120日で廃止(Dunnettの多重検定)

表中の数値は第1対照群と比較したときの比率%と有意差、第2対照群との比較では有意差は見られなかった。

いずれの投与群における変化も、正常範囲内の変動と考えられ、検体投与の影響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。

尿検査:上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、採尿し、pH、比重、色、外観、沈渣、蛋白、糖、潜血、亜硝酸塩、ビリルビン、ケトン、及びウロビリノーゲンを検査した。

性別		雄						雌					
投与群(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
pH	6週							↑114					
尿比重	26週								↑102				
	78週									↑101	↑101		

↑ : $p < 0.05$, ↑↑ : $p < 0.01$ (Conover & Iman のノンパラメトリック法)
 数値は第2対照群と比較したときの比率%

検査時期により各投与群で対照群と統計学的に有意差が散発的に認められたが、これらの変化はいずれも正常範囲内にあり、検体投与の影響は認められなかった。

眼検査:試験開始前に1回、全動物を対象として、投与後3、12、24カ月時に計画屠殺する動物を対象として、眼体の透明度、眼底反射を測定し、眼付属器、虹彩、眼底組織を検査した。

各検査時期とも対照群を含めた全群に眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、限局性脈絡網膜の過形成等の変化が認められたが、検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

ウイルス検査:試験開始前、投与後3、12、24カ月時に雌雄各10匹を無作為に選び出し、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス3型、脳脊髄膜炎ウイルス、Kilham ウイルス(KRV)、Toolan H-1 ウイルス、センダイウイルス、マウスアデノウイルス、マウス肝炎ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ラットコロナウイルス、唾液涙腺炎ウイルスについて検査した。

試験開始前の検査において、KRV 陽性動物が20匹中8匹認められ、3カ月時の検査ではKRV及びToolan H-1 ウイルス陽性動物が各々1匹、24カ月時の検査ではKRV 陽性動物が2匹認められたが、これらのウイルスはいずれも潜伏性無症候感染であり試験結果に影響を与えるものではなかった。

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。

臓器重量：投与後3、12カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として解剖の後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、下垂体、脾臓、卵巣、精巣、胸腺、甲状腺及び副甲状腺の重量を測定した。また対体重比及び対脳重量比を算出した。
以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別		雄						雌					
投与量(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
最終体重	3カ月					↓87	↓75					↓91	
	24カ月			↓85	↓88	—	—					—	—
脳重量	3カ月									↑106			
対体重比	3カ月					↑114	↑126					↑113	
心重量	3カ月						↓85						
対体重比	3カ月					↑109	↑114					↑112	↑110
	24カ月			↑120		—	—					—	—
対脳重量比	3カ月						↓88						
腎重量	3カ月						↓81						
	24カ月					—	—		↓88			—	—
対体重比	3カ月						↑107						↑107
	12カ月		↓87			—	—					—	—
	24カ月			↑127 ↑125		—	—					—	—
対脳重量比	3カ月						↓83			↓93			
	24カ月					—	—		↓90 ↓89			—	—
肝重量	3カ月					↓87	↓78						↑116
	24カ月					—	—		↓82		↓82 ↓90	—	—
対体重比	3カ月											↑116	↑124
	24カ月					—	—		↓84			—	—
対脳重量比	3カ月						↓80						↑115
	24カ月					—	—		↓80		↓80 ↓90	—	—

↑ ↓ :p<0.05、↑↓ :p<0.01、—:120日で廃止 (Dunnettの多重検定)

アンダーラインの数値は第2対照群と比較したときの比率%と有意差、その他は第1対照群との比較

本資料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					
投与量(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
脾重量	3カ月						↓ 63						
対体重比	3カ月						↓ 85						
	24カ月			↑ 147 ↑ 138		—	—					—	—
対脳重量比	3カ月						↓ 65						
	24カ月			↑ 128		—	—					—	—
精巣対体重比	3カ月					↑ 116	↑ 131						
卵巣重量	24カ月					—	—				↑ 145	—	—
対体重比	24カ月					—	—				↑ 145	—	—
対脳重量比	3カ月									↓ 89			
	24カ月					—	—				↑ 141	—	—
副腎重量	3カ月					↑ 124	↑ 125				↑ 109	↑ 120	↑ 116
	12カ月	↑ 113		↑ 116		—	—			↑ 130		—	—
	24カ月							↓ 76	↓ 79				
対体重比	3カ月				↑ 111	↑ 144	↑ 166					↑ 133	↑ 125
	12カ月		↓ 76		↑ 116	—	—					—	—
	24カ月					—	—	↓ 70 ↓ 69				—	—
対脳重量比	3カ月	↑ 113		↑ 112	↑ 112	↑ 126	↑ 128		↓ 91			↑ 118	↑ 116
	12カ月	↑ 115		↑ 118		—	—					—	—
	24カ月					—	—	↓ 76	↓ 80			—	—
肺重量	3カ月					↓ 90	↓ 83						
対体重比	3カ月						↑ 112						
	24カ月				↑ 114	—	—					—	—
対脳重量比	3カ月					↓ 92	↓ 86						
下垂体対体重比	3カ月					↑ 114	↑ 126						
甲状腺重量	3カ月						↓ 89						
	24カ月					—	—			↓ 88		—	—
対体重比	3カ月					↑ 116	↑ 117						

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, — : 120日で廃止 (Dunnettの多重検定)

アンダーラインの数値は第2対照群と比較したときの比率%と有意差、その他は第1対照群との比較

性別		雄						雌					
投与量(mg/kg)		0.25	0.5	1.0	2.5	10	20	0.25	0.5	1.0	2.5	10	20
腎重量	3カ月						↓ 86						
対体重比	3カ月						↓ 85						
胸腺重量	3カ月			↓ 84		↓ 78	↓ 56						↓ 73
対体重比	3カ月			↓ 82			↓ 74						↓ 77
対脳重量比	3カ月					↓ 78	↓ 57						↓ 73

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$, - : 120日で廃止 (Dunnettの多重検定)

アンダーラインの数値は第2対照群と比較したときの比率%と有意差、その他は第1対照群との比較

3カ月時の検査において10 mg/kg以上の雌雄の投与群では副腎重量の増加がみられ、対体重比及び対脳重量比も増加しており、検体投与による影響と考えられる。

12カ月時の中間屠殺で対照群と投与群との間に統計学的有意差を示すものがあつたが、全て偶発的なものであり、被験物質の影響を示すものはなかった。

24カ月最終屠殺時の臓器重量において、いくつかの臓器で統計学的有意差を示したが、これらは全てこの時期に認められた体重減少に起因する見かけ上の変化であるものと考えられた。

[申請者注] 原報告書では、全ての有意差を一括して体重減少に起因するものと結論したが、申請者は以下のように考えている。

3カ月時において20 mg/kgの雌にみられた有意な肝重量の増加は、体重比と脳重量比の増加を伴っていることから、検体投与に起因する変化と考えられる。24カ月時における2.5 mg/kg群の雌での肝重量の減少は脳重量比の減少を伴ってはいるが組織学的な変化がないことと、増加ではなく減少であることから毒性学的意義はないものと考えられる。

3カ月時の20 mg/kg群で脾臓と脾臓重量が絶対重量と体重比(脾臓は脳重量比も)ともに有意な減少が見られた。同様に胸腺重量についても雄で10 mg/kg以上の群で雌では20 mg/kg群で絶対重量と脳重量比の減少(20 mg/kgでは体重比も)が認められた。更に、24カ月時の卵巣重量が体重比と脳重量比とともに有意に増加していた。これらの変化は検体投与による影響は否定できないが、その後の検査で変化が見られないこと、組織学的な変化が示されないことから毒性学的意義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薬株式会社にある。

その他、脳、心臓、腎臓、精巣、肺、下垂体および甲状腺の重量で各時期において散見された有意な重量の変化は、その時期における体重増加抑制に起因するところが大きいと考えられる。

肉眼的病理検査：投与後3カ月及び12カ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

3カ月時の検査では、2.5 mg/kg以上の雌の投与群で皮膚の脱毛が認められた。発生状況は2.5、10、20 mg/kg投与群においてそれぞれ1、2、3匹であり、検体の影響による搔痒感から動物が自ら傷つけたことに起因するものと考えられる。

その他に、雄の対照群を含む投与群の雌雄に腎の腎盤拡張、水腎症が、また雌の投与群に子宮留水症等が認められたが、これらの変化はいずれも自然発生的な変化であり検体投与に起因するものではなかった。

12カ月時の検査では対照群を含む全群の大部分の動物で眼窩外出血がみられた。これらの変化を含め検体投与に起因する変化は認められなかった。

24カ月時の検査では、足底の潰瘍発生率が雌の2.5 mg/kg投与群で高かったが、検体投与との関連性は明らかでなかった。

その他の所見はいずれも自然発生的な変化であり検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：

投与後3、12及び24カ月に次の通り下記記載の臓器について病理標本を製作して検鏡した。

(3カ月中間屠殺時)

第1対照群と20 mg/kg投与群の雌雄各20匹を対象として下記リストの全臓器。

0.25、0.5、1.0、2.5、10 mg/kg投与群の雌雄各20匹を対象として下記リスト¹⁾の臓器。

(12カ月中間屠殺時)

第1対照群と0.25、0.5、1.0、2.5 mg/kg投与群の雌雄各10匹を対象として下記リストの全臓器。

(24カ月最終屠殺時)

第1対照群、第2対照群、2.5 mg/kg投与群の全生存動物及び10、20 mg/kg投与群を除く途中死亡動物を対象として下記リストの全臓器。

0.25、0.5、1.0 mg/kg投与群の全生存動物を対象として下記リスト²⁾の臓器。

腹部大動脈、副腎、腎臓、脳¹⁾、盲腸、食道、眼、卵巣、精巣及び精巣上体²⁾、心¹⁾、腎臓¹⁾²⁾、大腸、肝臓¹⁾²⁾、リンパ節²⁾、肺²⁾、乳腺、顎下腺、膵臓、下垂体、前立腺、子宮、骨格筋¹⁾、皮膚、小腸、脊髄¹⁾、脾臓、骨髄、胃、胸腺、坐骨神経¹⁾、甲状腺、副甲状腺、気管、膀胱、精のう、組織腫瘍²⁾、肉眼的病変部¹⁾²⁾

[非腫瘍性病変]

3ヵ月時に中間屠殺した2.5 mg/kg以上の投与群の雌では皮膚炎が2~3例認められたが、これらの変化は検体投与の間接的影響と考えられる。その他に心筋炎、水腎症、慢性腎炎等が対照群を含む投与群の雌雄に散発的に認められたが、いずれの変化も薬物投与によるものとは考えられない。

12ヵ月目に屠殺した動物で様々な病理組織変化が観察されたが、いずれも自然発生病変であり、用いた系統および週齢でしばしば認められる変化であった。

24ヵ月目の最終屠殺動物において、2.5mg/kg群の足趾の潰瘍の発生率が雌で高率であった。この足趾潰瘍の発生は検体投与に起因するものと考えられた。2.5 mg/kg群で精巣の萎縮が増加傾向にあったが、対照群や低用量、中用量群にも同様に認められており、これは検体投与によるというより、体重低下や加齢による衰弱や種々の病変、例えば動脈周囲炎、化膿性前立腺炎、精液性肉芽腫等に付随して起こる二次的な変化と考えられた。

その他観察された病理組織変化は、いずれも自然発生的なものであり、用いた系統および週齢でしばしば認められる病変であった。

12ヶ月の計画屠殺動物の病理組織所見(非腫瘍性病変)

剖検時期	性別		雄					雌				
	投与量(mg/kg)		0	0.25	0.5	1	2.5	0	0.25	0.5	1	2.5
	臓器	所見／検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
12ヶ月計画屠殺	眼	出血	3	7	0	8	8	8	4	1	0	5
	ハーパー腺	出血	0	0	3	4	0	1	4	6	2	1
		涙腺炎	1	1	1	0	0	3	1	0	2	1
	下垂体	嚢胞	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		過形成、	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	甲状腺	微小結石	2	0	0	1	2	0	0	1	0	0
	肺	間質性肺炎	1	1	1	0	2	1	0	0	0	0
	心臓	心筋炎	5	6	4	4	6	1	1	1	2	0
	肝臓	細胞質の明調化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵臓	萎縮	1	6	0	0	0	0	2	0	0	0
		褐色色素沈着	3	3	3	2	2	0	1	0	0	0
		膵島細胞過形成	3	6	6	2	2	1	1	1	1	0
		細胞質変性	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0
	結腸	寄生虫病	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	腎臓	微小結石	0	0	0	1	0	3	2	2	5	3
		水腎症	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		梗塞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎炎	4	6	7	4	4	1	3	0	1	0
	副腎	皮質細胞変性(脂肪性)	2	0	2	0	0	0	0	1	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	3	3	3	1
		皮質細胞過形成、mild	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	骨	骨炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		変形性関節症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	無精子症	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

24ヶ月までの切迫屠殺・死亡動物の病理所見(非腫瘍性病変)

剖検時期	臓器	性別		雄				雌						
		投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
途中解剖 (切迫屠殺死亡) 続き	脳	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		出血	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		壊死、liquifactive	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		拡張、mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	眼	検査例数	35	33	34	34	39	32	38	30	35	34	30	32
		虹彩毛様体炎	0	0	3	0	2	0	0	0	0	0	1	0
		角膜炎	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダ腺	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		過形成	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	2	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
		涙腺炎	3	4	4	4	3	3	4	5	6	4	2	4
	下垂体	検査例数	34	33	34	34	39	32	38	30	35	34	30	33
		嚢胞	3	0	4	2	5	3	1	0	0	1	0	1
		過形成	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	2
	甲状腺	検査例数	34	33	33	34	39	32	38	29	35	34	30	33
		嚢胞	4	3	2	2	1	1	0	2	2	3	0	2
		傍濾胞細胞過形成	0	0	0	1	3	1	0	0	2	1	2	1
		過形成	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	副甲状腺	検査例数	26	27	26	28	28	19	24	19	26	25	28	24
		過形成	8	7	7	8	7	2	1	2	1	0	2	4
	胸腺	検査例数	34	31	34	33	39	30	39	30	33	33	28	33
		萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
		嚢胞	0	0	0	0	0	2	9	3	3	9	5	5
	肺	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		気管支肺炎	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1
		異物肺炎	1	3	4	0	1	1	1	2	3	1	2	0
		間質性肺炎	1	3	2	4	2	5	2	2	1	2	0	3
		出血	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
		うっ血	3	3	3	1	3	3	4	2	3	2	0	1
	心臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		変性	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0
		心筋炎	18	12	20	11	13	13	12	2	9	8	6	5

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

(非腫瘍性病変)

剖検時期	臓器	性別		雄				雌						
		投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
途中解剖(切迫屠殺・死亡) 続き	肝臓	所見 /												
		検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		うっ血	2	0	4	2	2	3	2	0	0	0	0	1
		細胞質明調化	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
		細胞質好塩基性化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		空胞変性(脂肪性)	8	1	6	2	4	2	13	6	7	7	9	7
		壊死	1	1	2	3	3	1	1	1	0	1	0	3
		リンパ球浸潤	1	2	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
		胆管増生	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	慢性肝炎	0	3	3	2	1	1	1	0	0	0	1	2	
	胃(腺胃部)	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		潰瘍	1	1	0	2	0	0	0	0	1	0	2	2
		石灰化	4	2	4	4	1	1	2	0	0	0	2	0
	胃(非腺胃部)	検査例数	35	32	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		角化亢進	1	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0
		潰瘍	1	3	1	0	1	0	3	0	1	2	3	1
		石灰化	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	33	30	33
		ヘモジリン沈着	2	1	2	2	1	2	3	0	0	3	0	1
		髄外造血の亢進	0	2	1	0	2	1	3	1	0	1	3	1
		過形成	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
	膵臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		萎縮	6	6	6	5	4	2	2	3	3	3	3	1
		過形成	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		膵島細胞過形成	4	3	2	6	0	3	0	1	1	2	2	0
		膵炎	3	4	0	2	0	1	0	0	1	0	2	1
		褐色色素沈着	1	3	1	3	2	2	0	0	0	2	1	0
	腎臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		結石	0	0	0	2	1	1	7	5	4	10	3	5
		水腎症	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0
		尿細管変性/壊死	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	2
		慢性腎炎	28	24	26	26	28	19	20	13	17	11	15	12
		腎盂腎炎	4	2	0	2	3	2	2	2	2	0	2	1

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

(非腫瘍性病変)

剖検時期	臓器	性別		雄				雌							
		投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	副腎皮質	検査例数	33	27	28	30	37	26	34	27	31	33	28	27	
		萎縮	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		過形成	5	1	4	2	4	1	3	5	5	3	2	4	
		皮質細胞変性 (脂肪性)	11	14	8	9	8	7	9	10	10	6	5	6	
		血管拡張	3	2	1	3	6	3	19	11	13	23	18	14	
		壊死	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎髄質	検査例数	33	27	28	30	37	26	33	26	31	33	28	27	
		過形成	6	3	4	3	8	5	4	0	0	2	0	2	
	膀胱	検査例数	34	33	34	34	39	32	39	30	35	33	30	33	
		膀胱炎	3	1	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	
		過形成	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0	1	0	
	骨	検査例数	35	33	34	34	39	32	38	30	35	34	30	33	
		骨炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		Osteomalacia	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
	骨髓	検査例数	35	33	34	34	39	32	38	30	35	34	30	33	
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		ミエロイド過形成	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33	
		封入嚢胞	0	2	4	5	4	3	1	0	0	1	1	0	
		皮膚炎	2	1	1	1	2	1	1	0	1	1	0	1	
	脚/足趾 (軟部組織)	検査例数	11	6	7	4	15	12	2	2	4	4	2	6	
		潰瘍	10	6	4	2	15	10	1	1	3	2	2	4	
	乳腺	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33	
		乳嚢胞	0	0	0	0	0	0	6	6	3	7	5	4	
		嚢胞過形成	4	3	1	2	1	3	12	7	6	2	1	2	
	精巣	検査例数	35	33	34	34	39	32	-	-	-	-	-	-	
		萎縮	5	2	2	6	7	6	-	-	-	-	-	-	
		変性	2	6	2	2	1	1	-	-	-	-	-	-	
精巣上体	検査例数	35	33	34	34	39	32	-	-	-	-	-	-		
	無精子症	6	10	6	9	9	8	-	-	-	-	-	-		
前立腺	検査例数	35	33	34	34	39	32	-	-	-	-	-	-		
	微小結石	0	2	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-		
	化膿性前立腺炎	13	8	8	13	14	6	-	-	-	-	-	-		
精嚢	検査例数	35	33	34	34	39	32	-	-	-	-	-	-		
	精嚢炎	2	0	2	1	1	0	-	-	-	-	-	-		

0¹:第1対照群、0²:第2対照群

(非腫瘍性病変)

剖検時期	臓器	性別	雄				雌							
		投与量(mg/kg) 所見 /	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
	卵巣	検査例数	-	-	-	-	-	-	39	30	35	34	30	33
		嚢胞	-	-	-	-	-	-	1	1	2	0	1	1
	子宮	検査例数	-	-	-	-	-	-	39	30	35	34	30	33
		拡張	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	1
		嚢胞過形成	-	-	-	-	-	-	1	1	2	1	1	0

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、Fisherの直接確率法で有意差なし

全動物(24ヶ月目の最終屠殺および途中解剖動物)の病理組織所見(非腫瘍性病変)

時期	臓器	所見/ 投与量(mg/kg)	雄				雌							
			0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
全動物	脳	検査例数	55	55	34	34	39	55	55	55	35	34	30	55
		出血	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		壊死、liquifactive	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		拡張、mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	眼	検査例数	55	55	36	37	44	55	54	55	39	36	34	54
		虹彩毛様体炎	0	0	3	0	2	0	0	0	1	1	1	0
		角膜炎	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	ハート腺	検査例数	55	55	34	34	39	55	55	55	35	34	30	55
		過形成	0	0	0	1	2	2	0	1	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	4	0	1	1	3	0	2	0	0	1	1
		涙腺炎	5	6	4	4	3	3	4	11	6	4	2	8
	下垂体	検査例数	54	54	40	39	43	55	54	55	45	45	42	55
		嚢胞	4	0	4	2	5	3	1	1	0	1	0	1
		過形成	2	3	1	0	0	1	0	0	0	1	0	2
	甲状腺	検査例数	54	55	34	37	39	55	54	54	39	34	31	55
		嚢胞	5	5	2	2	1	1	0	2	2	3	0	2
		傍濾胞細胞過形成	2	2	0	1	3	3	0	0	2	1	2	1
		過形成	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	副甲状腺	検査例数	42	47	28	28	29	39	35	36	26	25	28	39
		過形成	9	7	7	8	7	4	1	3	1	0	2	4
嚢胞		0	0	0	0	0	2	9	3	3	9	5	5	
胸腺	検査例数	54	53	34	33	39	53	39	30	33	33	28	33	
	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、Fisherの直接確率法で有意差なし

(非腫瘍性病変)

時期	臓器	性別		雄				雌							
		所見/ 投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	
全動物 (続き)	肺	検査例数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	
		気管支肺炎	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
		異物肺炎	1	3	4	0	1	2	2	2	5	4	1	2	2
		出血	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		間質性肺炎	6	9	4	11	9	10	5	2	8	12	9	6	6
		うっ血	3	3	3	1	3	3	4	2	3	2	0	1	1
	心臓	検査例数	55	55	34	34	39	55	55	55	35	34	30	55	
		変性	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	
		心筋炎	22	14	20	11	13	14	12	4	9	8	6	6	
	肝臓	検査例数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	
		うっ血	2	0	4	2	2	3	2	0	0	0	0	1	
		細胞質明調化	3	4	1	5	1	2	2	3	2	1	4	1	
		細胞質好塩基性化	0	0	0	1	0	0	0	1	1	2	4	0	
		空胞変性(脂肪性)	8	1	6	2	5	2	13	7	7	7	9	7	
		壊死	1	1	3	3	3	1	1	1	0	1	1	4	
		リンパ球浸潤	2	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
		胆管増生	0	1	0	1	2	0	0	0	0	2	0	0	
	慢性肝炎	0	3	3	2	1	1	1	0	1	0	2	2		
	胃 (腺胃部)	検査例数	55	55	34	36	39	55	55	55	35	34	30	55	
		潰瘍	1	1	0	2	0	0	0	0	1	0	2	2	
		石灰化	4	2	4	4	1	1	2	0	0	0	2	0	
	胃 (非腺胃部)	検査例数	55	54	34	34	39	55	55	55	35	34	30	55	
		角化亢進	1	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	
		潰瘍	1	3	1	0	1	0	3	0	1	2	3	1	
		石灰化	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	検査例数	55	55	35	35	39	55	55	55	35	33	30	55	
		ヘモジデリン沈着	2	1	2	2	1	2	3	0	0	3	0	1	
		髓外造血の亢進	0	2	2	0	2	1	3	1	0	1	3	1	
		過形成	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	2	
	膵臓	検査例数	55	55	35	34	39	55	55	55	35	34	31	55	
萎縮		9	11	6	5	4	6	2	6	3	3	3	3		
過形成		2	1	0	1	0	2	1	1	0	0	1	3		
膵島細胞過形成		6	5	2	6	0	6	1	1	1	2	2	2		
膵炎		4	4	0	2	0	1	1	0	1	0	2	1		
褐色色素		3	3	1	3	2	2	0	0	0	2	1	0		

0¹: 第 1 対照群、0²: 第 2 対照群、Fisher の直接確率法で有意差なし

(非腫瘍性病変)

時期	臓器	性別		雄				雌						
		所見/ 投与量 (mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
全動物 (続き)	腎臓	検査例数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
		結石	0	0	1	2	1	1	11	13	13	17	17	11
		水腎症	2	0	3	0	0	1	1	0	5	1	2	1
		尿管変性/壊死	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	2
		慢性腎炎	44	41	42	46	43	39	25	22	22	18	22	19
		腎盂腎炎	4	2	0	2	3	3	2	3	2	1	2	1
	副腎皮質	検査例数	53	49	31	31	39	49	49	51	34	37	38	47
		萎縮	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		過形成	6	1	4	2	4	6	4	10	5	3	3	6
		皮質細胞変性(脂肪性)	18	22	10	9	8	14	17	22	10	6	10	16
		血管拡張	3	3	2	4	6	3	26	19	16	25	23	23
		壊死	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎髄質	検査例数	53	49	31	31	39	49	48	50	34	37	38	47
		過形成	10	6	5	3	9	10	7	3	0	2	2	2
	膀胱	検査例数	54	55	34	34	39	55	55	55	35	33	30	55
		膀胱炎	3	1	0	2	4	1	0	0	0	0	0	0
		過形成	1	1	1	1	1	2	1	2	1	0	1	0
	皮膚	検査例数	55	55	45	41	43	55	55	55	38	37	31	55
		嚢胞封入	1	3	6	5	4	3	2	0	0	1	1	0
		皮膚炎	2	1	2	6	3	3	2	0	2	2	0	2
	脚/足趾 (軟部組織)	検査例数	21	14	15	9	23	26	3	7	5	5	5	16
		潰瘍	16	12	11	7	21	22	2	4	4	2	5	13
	骨	検査例数	55	55	34	34	39	55	54	55	35	35	30	55
		骨炎	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0
		骨軟化症	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	骨髓	検査例数	55	55	34	34	39	55	54	55	35	34	30	55
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ミエロイド過形成	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査例数	55	55	55	55	55	55	-	-	-	-	-	-
		萎縮	7	4	7	11	12	13	-	-	-	-	-	-
精巣変性		3	6	2	2	1	1	-	-	-	-	-	-	
精巣上体	検査例数	55	55	55	55	55	55	-	-	-	-	-	-	
	無精子症	10	13	13	13	14	14	-	-	-	-	-	-	

0¹:第1対照群、0²:第2対照群、Fisherの直接確率法で有意差なし

(非腫瘍性病変)

時期	臓器	性別		雄				雌						
		所見/ 投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
全動物 (続き)	前立腺	検査例数	55	55	35	34	39	55	-	-	-	-	-	-
		化膿性前立腺炎	15	12	8	13	14	15	-	-	-	-	-	-
		微小結石	0	2	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-
	精嚢	検査例数	55	55	34	34	39	55	-	-	-	-	-	-
		精嚢炎	2	0	2	1	1	0	-	-	-	-	-	-
	乳腺	検査例数	55	55	36	37	39	55	55	55	45	51	51	55
		乳嚢胞	0	0	0	0	0	0	11	12	3	9	5	13
		嚢胞過形成	4	3	1	2	1	3	12	7	6	2	2	3
	卵巣	検査例数	-	-	-	-	-	-	55	55	39	36	34	55
		嚢胞	-	-	-	-	-	-	2	5	4	1	3	2
	子宮	検査例数	-	-	-	-	-	-	55	55	36	36	34	55
		拡張	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	1	1
		嚢胞過形成	-	-	-	-	-	-	4	5	3	3	2	5

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、Fischerの直接確率法で有意差なし

[腫瘍性病変]

腫瘍性病変としては 2.5 mg/kg 投与群の雌の乳腺の線維腺腫の発生率(20/65; 31%)が、第1対照群と比べ統計学的に有意に高かったが(p<0.05)、当研究所における同系統での背景データ(1071/3353; 32%)と比較すると正常値域内にあるため検体投与による影響とは考えられない。

その他に下垂体の腺腫、乳腺の腺腫及び腺癌の発生率が本系統において高かった。ただし、検体投与に関連した発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

各群における腫瘍発生の総動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数でも、それらの発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

途中死亡および切迫屠殺動物の病理組織所見(腫瘍性病変)

時期	臓器	性別 所見 / 投与量(mg/kg)	雄					雌						
			0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
途中解剖 (切迫屠殺・死亡)	脳	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		神経膠細胞腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性髄膜腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼	検査例数	35	33	34	34	39	32	38	30	35	34	30	32
		血管腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査例数	34	33	34	34	39	32	38	30	35	34	30	33
		腺腫 B	23	15	16	21	20	20	34	24	29	30	25	22
		癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査例数	34	33	33	34	39	32	38	29	35	34	30	33
		濾胞細胞腺腫 B	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 B	3	1	0	1	3	0	1	0	1	1	2	0
		濾胞細胞癌 M	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	副甲状腺	検査例数	26	27	26	28	28	19	24	19	26	25	28	24
		腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	検査例数	34	31	34	33	39	30	39	30	33	33	28	33
		胸腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ 細網系組織	検査例数	4	4	0	4	1	0	1	2	3	0	1	3
		悪性リンパ腫(組織球性) M	0	1	0	1	0	0	0	2	1	0	0	2
		悪性リンパ腫(リンパ球性) M	1	2	0	3	1	0	0	0	1	0	1	0
		悪性リンパ腫(混合型) M	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(未分化型) M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単核球性白血病 M		2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
顆粒球性白血病 M		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
肺	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33	
	扁平上皮癌 M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	33	30	33	
	血管肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33	
	肝細胞腺腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	腫瘍性結節 B	1	1	2	1	4	1	0	1	0	1	1	0	
	肝細胞癌 M	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
膵臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33	
	膵島細胞腺腫 B	1	2	2	1	0	3	2	0	0	0	1	0	
	腺癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	癌 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群(腫瘍性病変)

本資料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。

時期	臓器	性別		雄					雌					
		所見 / 投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	空腸	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		腺腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		平滑筋腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		乳頭腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性混合腫瘍 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	検査例数	33	27	28	30	37	26	34	27	31	33	28	27
		腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎髄質	検査例数	33	27	28	30	37	26	33	26	31	33	28	27
		褐色細胞腫 B	3	2	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	膀胱	検査例数	34	33	34	34	39	32	39	30	35	33	30	33
		乳頭腫 B	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0
	皮膚	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
		良性基底細胞腫瘍 B	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 B	2	0	3	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		角化棘細胞腫 B	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 B	3	0	1	0	2	0	2	1	1	0	0	0
		線維肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		血管肉腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 M	0	0	2	0	0	1	0	0	1	1	0	1
	皮膚、耳	検査例数	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
		線維腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査例数	35	33	34	34	39	32	39	30	35	34	30	33
腺腫 B		0	0	0	0	0	0	3	2	3	1	1	2	
線維腺腫 B		0	0	0	0	1	0	5	6	12	11	9	9	
腺癌 M		0	1	0	1	1	0	5	3	4	4	5	2	
線維肉腫 M		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
軟部組織 (頭部)	検査例数	3	4	1	2	1	2	7	2	0	2	1	3	
	線維腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

(腫瘍性病変)

時期	臓器	性別		雄						雌						
		所見 / 投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	軟部組織 (胸部)	検査例数		1	0	0	3	1	1	1	1	0	0	2	1	
		線維腫 B		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 M		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性組織球腫 M		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		未分化型肉腫 M		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経線維肉腫 M		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	軟部組織 (腹部)	検査例数		4	7	4	2	3	2	1	0	3	0	3	3	
		線維腫 B		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		脂肪腫 B		1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	
		線維肉腫 M		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	軟部組織 (尾部)	検査例数		1	3	2	1	1	2	0	1	1	0	1	1	
		乳頭腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		毛嚢上皮腫 B		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	精巣	検査例数		35	33	34	34	39	32	-	-	-	-	-	-	
		間細胞腫瘍 B		0	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-	
	精囊	検査例数		35	33	34	34	39	32	-	-	-	-	-	-	
		腺癌 M		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
	ジンバル腺	検査例数		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
		扁平上皮癌 M		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
	子宮	検査例数		-	-	-	-	-	-	39	30	35	34	30	33	
		腺腫 B		-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	
		血管腫 B		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
		乳頭腫 B		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
		ポリープ B		-	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0	1	
	子宮頸部	検査例数		-	-	-	-	-	-	64	54	45	44	40	65	
		線維腫 B		-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	
		平滑筋肉腫 M		-	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0	0	
膣	検査例数		-	-	-	-	-	-	3	1	1	3	2	0		
	ポリープ B		-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0		

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

全動物(12ヶ月および24ヶ月目の計画屠殺および途中解剖動物)の病理組織所見(腫瘍性病変)

時期	臓器	性別		雄				雌								
		所見 / 投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	
全動物	脳	検査例数		65	55	44	44	49	65	65	55	45	44	40	65	
		神経膠細胞腫 B		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫 M		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 M		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性髄膜腫 B		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	眼	検査例数		65	55	46	47	54	65	64	55	49	46	44	64	
		血管腫 B		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性髄膜腫 M		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	鼻組織	検査例数		10	10	1	1	0	10	10	9	0	0	0	10	
		線維肉腫 M		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	検査例数		64	54	50	48	53	65	64	55	53	55	52	65	
		腺腫 B		29	23	25	27	24	30	46	42	39	41	39	38	
		癌 M		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	検査例数		64	55	42	47	49	65	64	54	47	44	36	65	
		濾胞細胞腺腫 B		0	3	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	
		傍濾胞細胞腺腫 B		5	2	0	1	3	4	2	2	1	1	2	0	
		濾胞細胞癌 M		1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	
	副甲状腺	検査例数		49	47	32	38	35	48	43	36	32	33	31	48	
		腺腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胸腺	検査例数		64	53	44	41	49	62	65	55	43	43	40	65	
		線維腫 B		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		胸腺腫 B		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ系組織	検査例数		4	4	2	4	1	1	1	2	3	0	1	3	
		悪性リンパ腫(組織球性) M		0	1	2	1	0	1	0	2	1	0	0	2	
		悪性リンパ腫(リンパ球性) M		1	2	0	3	1	0	0	0	1	0	1	0	
悪性リンパ腫(混合型) M			0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
悪性リンパ腫(未分化型) M			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
単核球性白血病 M			2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
顆粒球性白血病 M			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
肺	検査例数		65	55	65	65	65	65	65	55	65	65	65	65		
	扁平上皮癌 M		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
脾臓	検査例数		65	55	45	45	49	65	65	55	45	43	40	65		
	血管肉腫 M		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
肝臓	検査例数		65	55	65	65	65	65	65	55	65	65	65	65		
	肝細胞腺腫 B		0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1		
	腫瘍性結節 B		3	2	4	1	4	2	1	2	1	1	2	2		
	肝細胞癌 M		1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0		

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

(腫瘍性病変) - 全動物(続き)

時期	臓器	性別		雄				雌						
		所見 / 投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
全動物(続き)	脾臓	検査例数	65	55	45	44	49	65	65	55	45	44	41	65
		脾島細胞腺腫 B	2	4	2	1	0	4	2	0	0	0	1	0
		腺癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		癌 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脾島細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	検査例数	65	55	44	44	49	65	65	55	44	44	40	65
		ポリープ B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	検査例数	65	55	44	44	49	65	65	55	45	44	40	65
		腺腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査例数	65	55	44	44	49	65	65	55	45	44	40	65
		平滑筋腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	検査例数	65	55	65	65	65	65	65	55	65	65	65	65
		乳頭腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性混合腫瘍 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性混合腫瘍 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	検査例数	53	49	31	31	39	49	50	52	35	37	39	49
		腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
		癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎髄質	検査例数	53	49	31	31	39	49	48	50	34	37	38	47
褐色細胞腫		5	7	3	0	2	1	1	1	0	0	0	1	
神経節細胞腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
膀胱	検査例数	65	55	44	44	49	65	65	55	45	43	40	65	
	乳頭腫 B	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	
皮膚	検査例数	64	55	55	51	53	65	65	55	48	47	41	65	
	良性基底細胞腫瘍 B	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腺腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	線維腫 B	4	0	3	1	0	2	0	1	1	0	1	0	
	角化棘細胞腫 B	2	3	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫 B	0	3	0	0	3	0	1	2	2	0	2	0	
	乳頭腫 B	3	0	2	0	3	1	2	1	1	0	0	1	
	線維肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	血管肉腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	神経線維肉腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 M	0	0	2	0	0	1	0	0	1	1	0	1	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

(腫瘍性病変) - 全動物(続き)

時期	臓器	性別		雄				雌							
		所見 / 投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
全動物(続き)	皮膚、耳	検査例数		1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0
		線維腫 B		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫 B		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維腫 B		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査例数		65	55	46	47	49	65	65	55	55	61	61	65
		腺腫 B		1	0	0	2	0	0	3	8	4	4	4	5
		線維腺腫 B		0	0	1	0	1	0	12	15	19	23	27	20*
		腺癌 M		0	1	0	1	1	0	7	5	7	6	5	2
		線維肉腫 M		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軟部組織(頭部)	検査例数		7	9	4	5	2	4	10	7	5	5	5	5
		線維腫 B		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 B		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳頭腫 B		0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 M		0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	軟部組織(胸部)	検査例数		1	0	0	3	1	1	1	1	0	0	2	1
		線維腫 B		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 M		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性組織球腫 M		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		未分化型肉腫 M		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		神経線維肉腫 M		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	軟部組織(腹部)	検査例数		4	8	7	3	4	2	1	1	3	1	3	5
		線維腫 B		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B		1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0
		線維肉腫 M		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟部組織(脚部)	検査例数		21	14	15	9	23	26	3	7	5	5	5	16
		乳頭腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
軟部組織(尾部)	検査例数		2	3	3	1	1	2	0	1	1	0	1	1	
	乳頭腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	毛嚢上皮腫 B		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
精巣	検査例数		65	55	65	65	65	65	-	-	-	-	-	-	
	間細胞腫瘍 B		1	2	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	
精嚢	検査例数		65	55	44	44	49	65	-	-	-	-	-	-	
	腺癌 M		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
前立腺	検査例数		65	55	45	44	49	65	-	-	-	-	-	-	
	癌 M		1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
ジンバル腺	検査例数		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
	扁平上皮癌 M		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍、*: p<0.05 (Kruskall-Wallis 検定とCox 検定)

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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。

時期	臓器	性別		雄					雌						
		所見 / 投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5	0 ¹	0 ²	0.25	0.5	1	2.5
全動物 (続き)	卵巢	検査例数		-	-	-	-	-	-	65	55	49	46	44	65
		良性顆粒膜細胞腫瘍 B		-	-	-	-	-	-	0	0	2	0	1	1
		平滑筋肉腫 M		-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	子宮	検査例数		-	-	-	-	-	-	65	55	46	46	44	65
		腺腫 B		-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		血管腫 B		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫 B		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		ポリープ B		-	-	-	-	-	-	2	0	1	1	1	1
		平滑筋肉腫 M		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
	子宮頸部	検査例数		-	-	-	-	-	-	64	54	45	44	40	65
		線維腫 B		-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 M		-	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0	0
	膣	検査例数		-	-	-	-	-	-	3	1	1	3	2	0
		ポリープ B		-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍、0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

性別	雄						雌						
	投与群 (mg/kg)	第1対 照群	第2対 照群	0.25	0.5	1.0	2.5	第1対 照群	第2対 照群	0.25	0.5	1.0	2.5
検査動物数		65	55	65	65	65	65	65	55	65	65	65	65
(良性) 腫瘍数		60	53	48	42	50	55	75	77	76	76	84	74
	(悪性)		9	12	10	9	6	7	11	11	12	12	8
腫瘍総数		69	65	58	51	56	62	86	88	88	88	92	85
腫瘍動物数		41	41	38	35	40	44	52	50	51	56	54	51

以上の結果から、本剤の24カ月強制経口投与による慢性毒性試験における影響として2.5 mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制がみられたので最大無毒性量は雌雄とも1 mg/kg/日であると判断される。また催腫瘍性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 23)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : CD-1系マウス 1群雌雄各 60匹(第2対照群は雌雄各 50匹)

投与開始時 8週齢(体重 雄:26~31g、雌 21~24g)

投与後 12カ月時に各群雌雄各 10匹を中間屠殺した。なお、第2対照群については中間屠殺を実施しなかった。

以下に動物の供試状況を示す。

投与群 (mg/kg)		第1 対照群	第2 対照群	2	10	20
12カ月 中間屠殺	雄	10	0	10	10	10
	雌	10	0	10	10	10
24カ月 最終屠殺	雄	50	50	50	50	50
	雌	50	50	50	50	50
合計	雄	60	50	60	60	60
	雌	60	50	60	60	60

試験期間 : 24カ月

投与方法 : 検体をアセトンに溶解し、2、10、20 mg/kg の投与用量になるよう飼料に混入し、24カ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定は3カ月亜急性毒性試験の結果を参考とした。

第1、第2対照群とも検体投与群と同量のアセトンを加えた飼料を与えた。

用量設定の根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察し、週に 1 回精密検査を行い触知可能な腫瘤を検査した。

臨床症状として検体投与に直接起因する明確な中毒徴候は認められなかったが、10 mg/kg 以上の投与群の雌雄において、検体の接触刺激に伴う搔痒感により動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変が、背部、腹側部、頸部、尾部、頭部に認められた。しかしながら、19 週以降に皮膚病変を持つ動物の後肢末節骨を切除した結果、これらの病変は減少した。皮膚病変の発生あるいは後肢骨切除に関連すると思われる脱毛、足指から骨の突出、足指のはれ、眼の刺激作用、頸、胸、腹、肢の一部のはれ、外耳ないし唇の欠落、皮膚の蒼白化、場合によっては瀕死あるいは死亡する等の所見が 10 mg/kg 以上投与群の雌雄で多く観察された。

[申請者注] 動物の搔痒感誘発は、検体の皮膚への直接刺激だけではなく、吸収後の検体の影響も考えられる。しかし、いずれにしても皮膚病変については動物が自ら傷つけたことが主因であると考えられる。

次頁に皮膚病変の発生状況を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与群(mg/kg)		0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
脱毛	1~13週	1	0	0	13	23	0	0	1	7	17
	14~26週	1	1	1	16	28	2	0	2	11	20
	27~39週	1	2	3	15	23	3	2	5	8	19
	40~52週	0	2	3	14	22	3	4	3	9	20
	53~65週	0	5	3	13	20	2	6	4	6	18
	66~78週	1	6	3	15	16	2	4	4	7	19
	79~91週	0	4	3	13	18	1	3	4	7	15
	92~105週	0	7	4	13	13	1	2	6	9	16
表皮剥離	1~13週	1	2	0	13	22	0	0	0	6	15
	14~26週	1	0	1	11	24	0	0	0	4	13
	27~39週	0	0	0	3	4	0	0	0	4	2
	40~52週	0	0	0	7	5	0	0	0	3	4
	53~65週	0	2	1	4	5	0	0	1	3	4
	66~78週	2	1	1	7	7	0	0	1	4	3
	79~91週	1	1	2	6	7	1	0	1	4	4
	92~105週	1	2	4	4	8	2	1	2	3	8
痂皮	1~13週	1	0	0	13	26	0	0	0	6	23
	14~26週	1	1	1	20	25	0	0	0	8	27
	27~39週	2	5	2	11	11	0	0	0	3	10
	40~52週	2	3	3	10	9	1	0	1	6	8
	53~65週	1	1	2	7	7	0	0	0	4	9
	66~78週	1	6	2	8	5	3	0	1	8	7
	79~91週	2	4	4	9	4	1	2	3	11	11
	92~105週	3	4	6	7	4	3	4	3	12	15

本資料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				
投与群(mg/kg)		0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
潰瘍	1～13週	0	0	0	0	4	0	0	0	3	6
	14～26週	0	0	0	0	1	0	0	0	1	3
	27～39週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40～52週	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	53～65週	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	66～78週	1	0	0	3	2	0	0	0	0	2
	79～91週	1	0	1	1	4	0	0	0	0	0
	92～105週	0	1	2	1	3	0	0	0	1	5

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

試験終了時の死亡率を以下に示す。

性別	投与群(mg/kg)	第1対照群	第2対照群	2	10	20
雄	死亡数/供試数	15/50	17/50	21/50	18/50	21/50
	死亡率(%)	30	34	42	36	42
雌	死亡数/供試数	34/50	27/50	26/50	33/50	21/50
	死亡率(%)	68	54	52	66	42

体重変化: 投与開始から17週間は週1回、その後は2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

6週時から20週時にわたり雄の10 mg/kg以上の投与群に体重増加抑制が認められたが、20週時以降は対照群と差がなくなった。これは19週時に実施した後肢末節骨の切除による健康状態の好転と関連していた。また雌の投与群では対照群と比べ統計学的に有意に低い値が時折みられた。雌雄とも全期間を通じると検体投与に起因する毒性学的影響は認められなかった。次頁に主な時期の体重変化を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(体重変化)

性別	雄			雌		
	2	10	20	2	10	20
6 週		↓ 97	↓ 97	6 週		
19 週	↓ 97	↓ 95	↓ 95	19 週		↓ 97
78 週				74 週		↓ 97
104 週				104 週		

↓: $p < 0.05$ 、↓↓: $p < 0.01$ (Dunnett の多重検定)

表内の数値は第1対照群に対する比率%(下線を引いた数値は第2対照群との比率)

摂餌量: 全動物の摂餌量を投与開始から17週間は週1回、その後は2週間に1回、測定した。

雌の10 mg/kg以上の投与群で、投与開始より3カ月間摂餌量の減少が認められ、その他にも対照群と比べ統計学的に有意差を示すことがあったが、試験期間全体を通じると、検体投与に起因する毒物学的影響は、認められなかった。

検体摂取量:

検体の摂取量は体重及び摂餌量より算出した。

一日あたりの平均検体摂取量(mg/kg)を以下に示す。

性別	設定投与量(mg/kg)		
	2	10	20
雄	2.00	10.1	20.2
雌	2.01	10.0	20.0

血液学的検査: 投与後6カ月、12カ月、18カ月及び24カ月時に各群の雌雄10匹ずつを対象として、眼窩静脈叢から採血し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数、白血球分画、MCV、MCH、MCHCを測定した。

なお、検査動物の供試状況は、第2対照群を除いては、6カ月及び12カ月時は同じ動物より採血し12カ月に中間屠殺し、18カ月及び24カ月時は同じ動物より採血し24カ月時に最終屠殺することを原則として、各群雌雄10匹ずつを選出したが、当該動物が死亡した場合は同じ群より代替動物を選んだ。第2対照群は各検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

時期とも同一動物より採血することを原則として当該動物が死亡した場合は、同じ群より代替動物を選んだ。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg)		2	10	20	2	10	20
白血球数	6カ月					<u>↑ 139</u>	
血小板数	24カ月				↑ 152		
ヘマトクリット値	12カ月					↓ 96	
MCHC	6カ月				↓ 99		
網状赤血球数	6カ月				<u>↓ 73</u>		
	12カ月		<u>↑ 115</u>				↓ 75
分節核球	12カ月	↑ 142					
リンパ球	12カ月	↓ 89					

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↓ : $p < 0.01$ (Dunnett の多重検定)

表中の数字は第 1 対照群、下線部は第 2 対照群と比べ有意差を示したことを表わす。

上記の通り、対照群と比べ統計学的に有意差が認められた項目が各検査時期に散発的にみられたが、用量相関性はなく、生物学的に正常な変動域内にあるため、検体投与による影響とは考えられない。

ウイルス検査：試験開始前、投与後 12 カ月時に全試験群(対照群及び投与群)より任意に選んだ雌雄各 10 匹を、また 24 カ月時に第 2 対照群(雌雄各 10 匹)と 20 mg/kg 投与群(雄 10 匹、雌 9 匹)を対象として、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、脳脊髄炎ウイルス、Kウイルス、ポリオーマウイルス、センダイウイルス、マウスアデノウイルス、マウス肝炎ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウス微小ウイルス、エレクトロメリアウイルスについて検査した。

試験開始前の検査ではウイルスはほとんどが検出されなかった。12カ月時の検査では雌雄ともセンダイウイルスが 10 匹中 9 匹において、マウス肝炎ウイルスが、雄で 10 匹中 6 匹、雌で 10 匹中 4 匹において、マウス肺炎ウイルスが雄 1 匹において認められた。

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業株式会社にある。

24 カ月時の検査では、センダイウイルスが対照群の雄 6 匹、雌 6 匹、20 mg/kg 投与群の雄 3 匹、雌 3 匹において、マウス肝炎ウイルスが、対照群の雄 8 匹、雌 8 匹、20 mg/kg 投与群の雄 8 匹、雌 8 匹において認められた。

その他にマウス肺炎ウイルスが対照群の雌 2 匹においてみられた。

これらのウイルス感染はいずれも軽度の不顕性疾病を動物にもたすが、後遺症を残すことなく、治癒しない病変を引き起こすこともないので試験結果に影響を与えるものではなかった。

臓器重量：投与後 12 カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として解剖の後、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、精巣の重量を測定した。また対体重比及び対脳重量比を算出した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別			雄			雌		
投与群(mg/kg)			2	10	20	2	10	20
脳	対体重比	12 カ月						↓ 90
肝臓	対体重比	24 カ月		↑ 113				
心臓	重量	24 カ月						↑ 116
	対体重比	24 カ月		<u>↑ 110</u>	<u>↑ 110</u>			↑ 115
	対脳重量比	24 カ月						↑ 117
卵巣	重量	24 カ月				<u>↑ 264</u>		
	対体重比	24 カ月				<u>↑ 248</u>		
	対脳重量比	24 カ月				<u>↑ 263</u>		

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Dunnett の多重検定)

表中の数字は第 1 対照群、下線部は第 2 対照群と比べ有意差を示したことを表わす。

12 カ月時、24 カ月時の検査において一方の対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目はあったが、いずれの変化も生物学的に正常な変動域内にあるため検体投与による影響とは考えられない。

[申請者注] 中用量群あるいは高用量群における心臓重量あるいは比重量に有意な増加が示されたが、対体重比および対脳重量比については雌雄とも体重増加抑制による見かけ上の変化と考えられる。雌の高用量群における心臓の湿重量の有意な増加については、第 2 対照群との間には有意差は認められないことから、検体投与の影響を示しているとは考え難く、第 1 対照群の重量が若干低めであったことに起因するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査：投与後 12 カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

肉眼的に観察された病変は、検体の影響による搔痒感から動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変が、10 mg/kg 以上の投与群の雌雄において多くみられた。以下に皮膚病変の発生状況を示す。

性別		雄					雌				
投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
表皮剥離 痂皮形成	12 カ月	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	途中死亡	0	0	0	1	13	1	1	0	6	8
	24 カ月	0	0	2	3	2	1	1	0	4	10
	計	1	0	2	4	15	2	2	0	10	18
脱毛 薄毛	12 カ月	0	0	0	1	3	2	0	1	1	3
	途中死亡	0	1	0	1	8	0	1	1	7	5
	24 カ月	0	5	3	10	10	0	1	2	3	14
	計	0	6	3	12	21	2	2	4	11	22
耳朶欠落 腐肉形成 痂皮形成	12 カ月	1	0	1	5	3	0	0	0	1	2
	途中死亡	1	1	2	1	10	0	0	0	8	5
	24 カ月	2	5	4	16	10	1	1	1	6	7
	計	4	6	7	22	23	1	1	1	15	14

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

皮膚病変以外に、対照群を含めた検体投与群に眼の角膜及び水晶体の混濁(雌雄)、腎の限局性皮質のう胞(雄)、肝の膿瘍(雄)、肺の腫瘤及び小結節(雌雄)、リンパ節腫大(雌雄)、脾の拡張(雌雄)、精巢の萎縮(雄)、膀胱の拡張(雄)、卵巢の腫大及びのう胞(雌)、子宮の腫大等が比較的高頻度で途中死亡動物と24カ月時の検査においてみとめられたが、いずれの変化も自然発生的または老齢化による変化であり検体投与より起因するものとは考えられない。

なお、途中死亡した皮膚病変が重度の動物において、これに由来する細菌感染による二次的合併症として肝、腎、前立腺、精のうの膿瘍形成が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

病理組織学的検査：上記の肉眼病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含む、副腎、腹部大動脈、骨、盲腸、食道、眼及びハーダー腺、胆のう、大腸、肺、リンパ節、乳腺、顎下腺、膵臓、下垂体、前立腺、子宮、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、骨髓、胃、胸腺、甲状腺及び副甲状腺、気管、膀胱、組織腫瘍、肉眼的病変部について病理標本作製し、検鏡した。

[非腫瘍性病変]

12 カ月時に中間屠殺した動物では、対照群を含めた全群において、腎のリンパ球浸潤(雌雄)、ハーダー腺の涙腺炎(雌雄)、副腎の細胞過形成(雌雄)、胃腺の過形成(雄)、子宮のう胞過形成(雌)、皮膚炎(雌)が比較的高頻度に認められたが、いずれの変化も検体投与に直接起因するものとは考えられない。

24 カ月時に屠殺した動物または、途中死亡した動物では搔痒感により動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚炎の発生率が10 mg/kg以上の雌雄の投与群において高かった。

なお、途中死亡した皮膚病変が重度の動物において、皮膚病変に由来する細菌感染による二次的合併症として肝炎、心筋炎、間質性肺炎、脳炎などの炎症性病変、および脾、副腎、肝における髓外造血の増加、更にリンパ節の過形成等が認められた。これらの動物は足指切除の効果の出る前の期間 0~6 カ月に多く認められ、この後の発生は顕著ではなかった(24 カ月の計画屠殺時)。また、雄の投与群で慢性腎炎の発生がやや増加したが、これもおそらく重度の皮膚炎との合併症として起こったものと考えられた。

なお、次頁からの表に皮膚炎(耳、眼瞼も含む)の発生状況およびその他の主な非腫瘍性病変を示す。

[申請者注] 原報告書では非腫瘍性病変については統計処理が行われていないため、申請者により統計計算を行った。その結果、骨髓細胞過形成の有意な増加が雄の 20 mg/kg 群で認められ、雌も同様の傾向が示されたことからこれも検体投与の影響と判断された。

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。

皮膚炎の発生状況

性別		雄					雌				
投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
供試動物数		60	50	60	60	60	60	50	60	60	60
皮膚炎発生数	痕跡	0	2	3	4	3	0	1	1	1	8
	軽度	1	1	3	0	8	3	0	2	7	15
	中等度	1	2	1	8	10	0	2	0	7	7
	重度	0	0	0	1	3	0	0	0	2	2
総数		2	5	7	13	24	3	3	3	17	32

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

12ヶ月目の定期解剖動物の病理組織所見(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量(mg/kg)	0	2	10	20	0	2	10	20
		所見 / 検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
12ヶ月定期解剖	眼	角膜炎	0	0	0	2	0	0	0	0
		虚脱	0	0	0	0	1	0	0	1
	ハーダー腺	嚢胞状拡張	1	1	1	4	1	1	0	0
		涙腺炎	4	1	3	3	2	0	4	2
	唾液腺	リンパ球浸潤	0	2	0	0	0	2	0	0
	甲状腺	嚢胞	0	1	0	0	1	0	0	0
	肺	異物性肺炎	0	0	1	1	1	0	0	0
		間質性肺炎	0	1	0	1	0	0	0	1
		腺腫様過形成	0	1	0	1	0	0	2	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	3	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	変性	0	0	0	0	0	0	2	0
		心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	空胞変性(脂肪性)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肥大	0	1	1	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	2	0	0	0	0	0
		慢性肝炎	0	0	0	1	2	1	1	1
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	2
	胆嚢	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	2
	腺胃	過形成	5	3	6	2	2	5	4	1
脾臓	変性	0	0	0	1	0	0	0	0	
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	1	0	0	
	脾炎	0	0	0	0	0	0	1	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量(mg/kg)	0	2	10	20	0	2	10	20
		所見 / 検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
12ヶ月定期解剖(続き)	空腸	アミロイド症	1	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	水腎症	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	2	0	1	3	3	3	2	3
		慢性腎炎	1	2	1	1	1	1	3	1
		アミロイド症	1	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	1
		褐色色素	2	1	3	5	4	3	1	4
		過形成	0	1	5	0	0	1	0	2
	A細胞過形成		4	3	2	2	8	9	9	7
		脾臓	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0
	脊髄(腰部)	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	皮膚炎	0	0	1	1	1	1	1	3
	乳腺	過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	膿瘍	0	0	0	1	-	-	-	-
	精巣上体	膿瘍	0	0	0	1	-	-	-	-
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	2	0	1	1	
子宮	嚢胞状過形成	-	-	-	-	4	7	10	9	
子宮頸管	嚢胞状過形成	-	-	-	-	3	3	0	2	

Fisherの直接確率法で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

24ヶ月までの途中死亡・切迫屠殺動物の病理組織所見(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡)	脳	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		髄膜脳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		脳炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		石灰化	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	下垂体	検査例数	15	14	19	17	21	34	28	26	33	21
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		急性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	眼	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		全眼球炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		角膜炎	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	検査例数	15	17	21	18	21	33	28	26	33	21
		リンパ球浸潤	1	1	1	1	1	2	1	3	6	0
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		涙腺炎	1	1	1	0	1	1	2	1	2	0
		過形成	0	1	1	0	0	2	2	0	2	0
	唾液腺	検査例数	15	17	21	18	20	34	28	26	33	21
		リンパ球浸潤	0	1	1	1	0	2	0	0	1	0
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	検査例数	13	15	20	18	20	31	27	25	29	21	
	嚢胞	1	1	0	2	1	1	1	1	1	0	
胸腺	検査例数	15	17	21	18	21	30	27	26	30	18	
	萎縮	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	
	リンパ球減少	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	慢性炎症	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	
	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ球過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、Fisherの直接確率法で有意差なし

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	肺	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		異物性肺炎	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		間質性肺炎	0	0	1	2	7	0	1	1	5	2
		腺腫様過形成	0	3	3	0	1	1	1	1	2	1
		気管支肺炎	0	0	0	1	2	1	0	0	2	1
		出血	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0
		胸膜炎	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		膿瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	心臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		変性	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		心膜炎	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
		心筋炎	1	2	2	1	4	2	2	0	1	4
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		髓外造血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		空胞変性(脂肪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肥大	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0
		急性肝炎	0	0	0	2	6	0	0	0	0	0
		慢性肝炎	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	
	胆嚢	検査例数	14	16	18	17	21	30	25	22	30	19
		胆嚢炎	0	0	1	0	3	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
	脾臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
リンパ球浸潤		0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	
脾炎		0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	
胃 (腺胃部)	検査例数	15	17	21	17	21	34	28	26	33	21	
	過形成	3	5	5	1	3	1	3	7	8	2	
	胃炎	0	0	1	0	3	1	0	2	2	1	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、Fisherの直接確率法で有意差なし

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	胃 (非腺胃部)	検査例数	15	16	21	18	21	34	28	25	33	21
		胃炎	0	0	0	0	3	0	0	0	1	1
	空腸	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		アミロイド症	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0
	回腸	検査例数	15	16	21	18	21	34	28	26	33	21
		アミロイド症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	盲腸	検査例数	15	16	21	18	21	34	28	26	33	21
		炎症	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0
	結腸	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	32	21
		炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
		蠕虫症	2	0	0	1	4	3	0	0	2	0
	腎臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		水腎症	1	0	3	1	3	2	2	0	1	0
		リンパ球浸潤	1	2	3	3	2	6	2	5	4	7
		慢性腎炎	2	3	4	2	8	3	6	6	8	4
		腎周囲炎	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	2	3	1	0	0	1	1
		アミロイド症	1	1	1	0	0	2	0	0	2	0
		微小結石	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	1	2	1	1	0	1	0	1	0	0
		壊死	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1
	副腎	検査例数	15	16	21	18	20	34	28	26	33	21
		褐色色素	1	1	3	1	2	1	1	0	1	3
		過形成	0	1	2	0	0	0	1	1	2	0
		A 細胞過形成	10	8	8	6	8	24	23	23	21	13
		髓外造血	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0
	脾臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	27	26	33	21
		腹膜炎	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
		アミロイド症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		過形成	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
髓外造血亢進		1	1	5	3	12 ^{bd}	9	1	1	7	10 ^d	
ヘモジデリン沈着増加		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
リンパ節 (腹部)	検査例数	13	16	21	17	16	33	26	26	30	20	
	髓外造血	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2	
	過形成	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ節炎	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、Fisher 検定

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	リンパ節 (気管支部)	検査例数	15	16	18	16	16	32	27	26	30	21
		リンパ節炎	0	0	0	1	2	0	0	0	2	1
		過形成	1	0	0	0	4	2	1	0	0	1
	骨格筋	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性筋炎	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1
	骨	検査例数	15	16	21	18	21	34	28	25	33	21
		骨折	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
	骨髓	検査例数	14	17	21	18	21	34	28	25	33	21
		骨髓細胞過形成	0	0	1	2	10 ^{bd}	0	1	1	2	5
		骨髓線維症	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0
	皮膚	検査例数	15	17	21	17	21	34	28	26	33	21
		皮膚炎	1	1	1	4	14 ^{bd}	0	1	2	10 ^{bd}	8 ^{bd}
		浮腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査例数	15	17	21	18	21	33	28	26	33	21
		過形成	0	0	0	0	0	1	3	0	1	1
	脊髓(頸部)	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髓(胸部)	検査例数	15	16	21	18	21	34	27	26	33	21
		脱髄	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髓(腰部)	検査例数	15	16	21	18	21	32	28	26	33	19
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	坐骨神経	検査例数	15	17	21	18	20	32	28	26	33	21
		炎症	0	0	0	0	3	0	1	0	2	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	膀胱	検査例数	15	16	21	18	21	34	28	25	32	21
		膀胱炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
過形成		0	0	1	1	4	1	0	0	0	0	
リンパ球浸潤		0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
精巣	検査例数	15	17	21	18	21	-	-	-	-	-	
	壊死	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	精巣変性	3	1	0	2	2	-	-	-	-	-	
	萎縮	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
精巣上体	検査例数	15	17	21	18	21	-	-	-	-	-	
	無精子症	3	3	2	3	3	-	-	-	-	-	
	膿瘍	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群、

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、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。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	前立腺	検査例数	15	17	21	18	21	-	-	-	-	-
		化膿性前立腺炎	0	0	1	1	3	-	-	-	-	-
		膿瘍	0	0	0	1	5	-	-	-	-	-
		慢性前立腺炎	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	精囊	検査例数	15	17	21	18	20	-	-	-	-	-
		炎症	0	0	0	1	5	-	-	-	-	-
		膿瘍	0	0	0	0	3	-	-	-	-	-
		拡張	0	1	0	2	0	-	-	-	-	-
	卵巣	検査例数	-	-	-	-	-	34	28	26	33	21
		嚢胞	-	-	-	-	-	12	15	6	8	3
子宮	検査例数	-	-	-	-	-	34	28	26	33	21	
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	20	20	18	20	10	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

24ヶ月の計画屠殺時の病理組織検査(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
計画屠殺 (24ヶ月)	脳	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		石灰化	3	3	4	7	4	0	0	2	2	4
	下垂体	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	16	28
		嚢胞	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1
	眼	検査例数	35	33	29	32	29	15	21	24	17	29
		全眼球炎	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
		角膜炎	1	1	1	1	5	0	0	0	1	2
		白内障	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	検査例数	35	33	29	32	29	15	21	24	17	29
		リンパ球浸潤	1	1	2	0	0	4	0	8	6	0
		涙腺炎	4	3	3	3	3	3	8	4	0	3
		過形成	7	7	4	5	4	0	2	0	0	6
	唾液腺	検査例数	35	33	29	32	29	15	22	24	17	29
		リンパ球浸潤	1	0	0	3	0	0	2	2	4	2
	甲状腺	検査例数	34	33	29	32	27	16	21	24	17	29
		嚢胞	2	2	3	4	1	2	4	4	0	2

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
計画 屠殺 (2ヶ月) 続き	胸腺	検査例数	26	29	23	30	26	16	21	23	15	29
		嚢胞	4	5	2	0	4	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		異物性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		間質性肺炎	5	2	5	7	2	1	3	4	5	6
		腺腫様過形成	4	2	6	1	3	5	2	0	1	2
		気管支肺炎	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		気管支炎	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0
	心臓	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		変性	0	0	0	1	3	0	1	0	0	2
		心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		心筋炎	4	0	1	0	2	0	1	2	0	4
		石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈炎	0	0	1	1	1	0	1	2	0	0
		血栓症	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
	肝臓	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		髄外造血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	2	2	1	0	4	0	0	0	0	0
		過形成	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		慢性肝炎	0	1	3	1	3	2	2	1	0	2
		肉芽腫	0	2	0	0	0	1	1	0	0	1
		リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	0	1	4	2	0
	胆嚢	検査例数	29	33	28	28	28	16	21	24	17	26
		リンパ球浸潤	3	0	1	0	2	1	3	1	0	1
	脾臓	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
リンパ球浸潤		2	0	1	0	1	0	4	3	1	4	
脾炎		0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	
萎縮		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
変性		0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	
胃 (腺胃部)	検査例数	35	33	29	31	29	16	22	24	16	29	
	過形成	12	8	7	9	6	1	7	7	5	5	
	胃炎	1	2	6	0	0	0	0	1	0	2	
胃 (非腺胃部)	検査例数	35	33	29	31	29	16	22	24	17	29	
	胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
空腸	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	28	
	アミロイド症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
計画層殺 (24ヶ月) 続き	結腸	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		蠕虫症	1	2	2	0	0	0	2	0	1	2
	腎臓	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		水腎症	3	0	2	2	1	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	2	3	2	1	2	4	2	4	3	7
		慢性腎炎	11	16	13	22	19	2	6	6	5	9
		アミロイド症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		微小結石	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	7	4	4	1	2	0	1	1	0	2
		糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		副腎	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17
	褐色色素		1	6	3	2	2	0	1	0	1	1
	過形成		2	6	1	0	6	2	0	0	0	0
	A 細胞過形成		11	12	9	17	14	12	20	22	12	23
	髓外造血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		アミロイド症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過形成	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血亢進	2	1	1	1	3	0	0	2	2	5
	リンパ節 (腹部)	検査例数	35	32	28	32	29	15	22	24	17	29
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	1	2	0	0	0	2	1	0	0	1
		うっ血	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	リンパ節(気管支部)	検査例数	35	28	26	30	27	15	22	23	16	29
		リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		過形成	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
	骨格筋	検査例数	35	33	29	32	29	15	22	24	17	29
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	16	29
骨折		0	1	0	0	1	0	1	2	0	1	
骨髓	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29	
	骨髓線維症	1	0	0	0	0	1	2	2	0	2	
皮膚	検査例数	35	33	29	32	28	15	22	24	17	29	
	皮膚炎	0	3	5	6	6	2	2	0	2	15 ^{ac}	
	浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、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。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
計画 屠殺 (2ヶ月) 続き	乳腺	検査例数	35	33	29	31	29	16	22	24	17	29
		過形成	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1
		嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3
	脊髓 (腰部)	検査例数	35	33	26	32	29	15	22	24	17	28
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	坐骨神経	検査例数	35	33	29	32	29	16	22	24	17	29
		炎症	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	検査例数	35	33	29	32	29	15	22	24	16	29
		膀胱炎	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	精巣	検査例数	35	33	29	32	29	-	-	-	-	-
		精巣変性	2	3	4	1	6	-	-	-	-	-
		萎縮	1	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		石灰化	1	0	1	0	4	-	-	-	-	-
	精巣上体	検査例数	35	33	29	32	29	-	-	-	-	-
		無精子症	6	3	6	5	10	-	-	-	-	-
	前立腺	検査例数	35	33	29	32	29	-	-	-	-	-
		化膿性前立腺炎	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
		慢性前立腺炎	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
精嚢	検査例数	35	33	29	32	29	-	-	-	-	-	
	炎症	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
	拡張	0	6	4	1	0	-	-	-	-	-	
卵巢	検査例数	-	-	-	-	-	16	22	24	17	29	
	嚢胞	-	-	-	-	-	11	9	12	10	18	
子宮	検査例数	-	-	-	-	-	16	22	24	17	29	
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	15	20	22	15	29	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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。

全動物(切迫屠殺および24ヶ月の計画屠殺)の病理組織検査(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物	脳	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		髄膜脳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		脳炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		石灰化	4	3	5	7	4	0	0	2	3	4
		出血	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	下垂体	検査例数	49	47	46	47	50	50	50	46	49	48
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		急性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	1	2	1	0	1	1	0	1	1
	眼	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		全眼球炎	0	1	0	1	2	0	0	0	1	0
		角膜炎	2	1	1	2	6	0	0	0	1	2
		白内障	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		リンパ球浸潤	2	2	3	1	1	6	1	11 ^d	12 ^d	0
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		涙腺炎	5	4	4	3	4	4	10	5	2	3
		過形成	7	8	5	5	4	2	4	0	2	6
	唾液腺	検査例数	50	49	50	50	49	50	50	50	50	50
		リンパ球浸潤	1	1	1	4	0	2	2	2	5	2
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査例数	47	48	59	50	47	47	48	49	46	50
		嚢胞	3	3	3	6	2	3	5	5	1	2
	胸腺	検査例数	50	43	41	42	42	46	48	49	45	47
		嚢胞	4	5	2	0	4	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	1	2	0	0	0	1	1
		リンパ球減少	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性炎症		0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	
出血		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ球過形成		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
髄外造血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、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。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物(続き)	肺	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		異物性肺炎	3	0	1	1	0	0	0	0	2	1
		間質性肺炎	5	2	6	9	9	1	4	5	10 ^b	8 ^a
		腺腫様過形成	4	5	9	1	4	6	3	1	3	3
		気管支肺炎	2	1	0	2	3	1	0	0	2	1
		気管支炎	0	2	0	0	1	0	2	0	0	1
		出血	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0
		胸膜炎	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	1	1	2	0	1
		膿瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	心臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		変性	0	0	0	1	3	0	1	0	2	2
		壊死	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0
		心膜炎	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0
		心筋炎	5	2	3	1	6	2	3	2	1	8
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		動脈炎	0	0	1	1	1	0	1	3	0	0
	血栓症	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	
	肝臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		髓外造血	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		空胞変性(脂肪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肥大	2	3	1	1	4	0	0	0	0	0
		過形成	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	1	1	1	1	0	0	2	0
		急性肝炎	0	0	0	2	6 ^c	1	0	0	2	2
		慢性肝炎	1	1	3	1	6	2	2	2	0	2
		膿瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	2	0	1	0	1	1	0	0	2
		リンパ球浸潤	2	0	0	1	0	1	2	4	2	1
	嚢胞	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	
胆嚢	検査例数	43	49	46	45	49	46	46	46	47	45	
	胆嚢炎	0	0	1	0	3	0	0	0	0	1	
	リンパ球浸潤	3	0	1	0	2	2	4	2	0	2	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、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。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物(続き)	脾臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		リンパ球浸潤	2	0	3	0	1	1	4	4	1	4
		脾炎	0	2	0	1	2	0	0	1	1	0
		萎縮	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
		変性	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	胃(腺胃部)	検査例数	50	50	50	48	50	50	50	50	49	50
		過形成	15	13	12	10	9	2	10	14	13	7
		胃炎	1	2	7	0	3	1	0	3	2	3
	胃(非腺部)	検査例数	48	49	50	49	50	50	50	49	50	50
		胃炎	0	0	0	1	3	0	0	0	1	1
	空腸	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド症	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0
	回腸	検査例数	50	49	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド症	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0
	盲腸	検査例数	50	49	50	50	50	50	50	50	50	50
		炎症	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0
	結腸	検査例数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
		炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
		蠕虫症	3	2	2	1	4	3	2	0	3	2
	腎臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		水腎症	4	0	5	3	4	2	2	0	1	1
		リンパ球浸潤	3	5	5	4	4	10	4	9	7	14 ^c
		慢性腎炎	13	19	17	24	27	5	12	12	13	13
		腎周囲炎	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1
		糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		膿瘍	0	0	0	2	3	1	0	0	1	1
		アミロイド症	1	1	1	0	0	2	1	0	2	0
		微小結石	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	8	6	5	2	2	1	1	2	0	2
		壊死	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1
		副腎	検査例数	50	49	50	50	49	50	50	50	50
褐色色素	2		7	6	3	4	1	2	0	2	4	
過形成	2		7	3	0	6	2	1	1	2	0	
A細胞過形成	21		20	17	23	22	36	43	45	33	36	
髓外造血	0		0	1	0	6 ^c	0	0	0	0	0	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、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。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物 (続き)	脾臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		腹膜炎	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		アミロイド症	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
		過形成	2	1	0	1	0	0	0	0	0	2
		髓外造血亢進	3	2	6	4	15 ^{bd}	9	1	3	9	15 ^d
		ヘモジデリン沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	リンパ節 (腹部)	検査例数	48	48	49	49	45	48	48	50	47	49
		髓外造血	0	0	0	0	2	0	1	0	1	3
		過形成	1	2	0	1	3	4	1	0	0	1
		うっ血	1	0	1	2	0	0	0	0	1	1
		リンパ節炎	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
	リンパ節 (気管支部)	検査例数	49	44	44	46	43	47	49	49	46	50
		リンパ節炎	0	0	0	1	2	0	0	0	3	2
		過形成	1	0	1	0	5	2	1	0	0	2
	骨格筋	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性筋炎	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	検査例数	50	49	50	50	50	50	50	49	49	50
		骨折	0	1	0	0	2	1	1	2	1	1
	骨髓	検査例数	49	50	50	50	50	50	50	49	49	50
		骨髓線維症	1	0	0	0	0	1	3	3	3	2
		骨髓細胞過形成	0	0	1	2	10 ^{bd}	0	1	1	2	5
	皮膚	検査例数	50	50	50	49	48	50	50	50	50	50
		皮膚炎	1	4	6	10 ^b	20 ^{bd}	2	3	2	12 ^{bc}	23 ^{bd}
		浮腫	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査例数	50	50	50	49	50	49	50	50	50	50
		過形成	0	0	0	0	0	1	6	1	2	2
		嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	1	1	2	1	3
	脊髄(頸部)	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
出血		0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
脊髄(胸部)	検査例数	49	49	47	50	50	47	50	50	50	47	
	脱髄	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脊髄(腰部)	検査例数	49	49	47	50	50	50	50	50	50	50	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

a: p<0.05、b: p<0.01 (第1対照群との比較)、c: p<0.05、d: p<0.01 (第2対照群との比較)、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。

(非腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/投与量(mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物 (続 き)	坐骨神経	検査例数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
		炎症	1	1	0	0	4	0	1	0	2	2
		リンパ球浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	膀胱	検査例数	50	50	50	50	49	50	50	49	48	50
		膀胱炎	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		過形成	0	0	1	1	4	1	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	1	2	3
	精巣	検査例数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	-
		壊死	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		精巣変性	5	4	4	3	8	-	-	-	-	-
		萎縮	1	0	2	1	0	-	-	-	-	-
		石灰化	1	0	1	0	4	-	-	-	-	-
	精巣上体	検査例数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	-
		無精子症	9	6	8	8	13	-	-	-	-	-
		膿瘍	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	前立腺	検査例数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	-
		化膿性前立腺炎	0	0	1	2	4	-	-	-	-	-
		膿瘍	0	0	0	1	5	-	-	-	-	-
		慢性前立腺炎	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-
	精囊	検査例数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	-
炎症		0	0	0	2	5	-	-	-	-	-	
膿瘍		0	0	0	0	3	-	-	-	-	-	
拡張		0	7	4	3	0	-	-	-	-	-	
卵巢	検査例数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50	
	嚢胞	-	-	-	-	-	23	24	18	18	21	
子宮	検査例数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50	
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	35	40	40	35	39	

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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]

腫瘍性病変としては特に肝の肝細胞腺腫(雄)、肺の肺泡気管支腺腫(雌雄)、リンパ細網のリンパ球性悪性リンパ腫(雄)の発生が本系統において高かった。

また途中死亡した動物において骨髄(雌)、腎(雌雄)、肝(雌雄)、肺(雌)、リンパ節(雌雄)、脾(雌雄)、胸腺(雄)、乳腺(雌)、膀胱(雌)、唾液腺(雌)等の血リンパ細網系の腫瘍が比較的高頻度で認められた。しかしながら、検体投与に関連した腫瘍性病変の発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

途中死亡・切迫屠殺動物の病理組織所見(腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別 / 投与量(mg/kg) 所見	雄					雌				
			0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡)	ハーダー腺	検査例数	15	17	21	18	21	33	28	26	33	21
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	口腔	検査例数	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		乳頭腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌	検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	検査例数	15	14	19	17	21	34	28	26	33	21
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	副甲状腺	検査例数	5	7	8	7	9	11	15	11	12	10
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	リンパ節	検査例数	5	2	3	0	1	6	9	3	10	9
		悪性肥満細胞腫瘍 M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ・網内系	検査例数	7	3	5	3	2	9	15	7	10	7
		悪性リンパ腫(組織球性) M	2	0	1	1	0	0	3	0	2	1
		悪性リンパ腫(リンパ球性) M	5	3	4	2	2	8	10	2	7	4
悪性リンパ腫(混合型) M		0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	
悪性リンパ腫(未分化型) M		0	0	0	0	0	1	1	3	1	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/ 投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	肺	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		細気管支・肺胞腺腫 B	2	2	2	0	1	1	4	1	0	0
		細気管支・肺胞腺癌 M	0	0	1	4	0	1	2	0	2	0
		悪性中皮腫 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		血管腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 B	3	2	7	3	2	1	0	0	2	0
		肝細胞癌 M	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	胃(腺胃部)	検査例数	15	17	21	17	21	34	28	26	33	21
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		ポリープ B	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	脾臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	27	26	33	21
		血管肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	検査例数	15	17	21	18	21	34	28	26	33	21
		血管肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	検査例数	15	16	21	18	21	34	28	25	32	21
		移行上皮癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	検査例数	15	17	21	17	21	34	28	26	33	21
		良性基底細胞腫瘍 B	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		線維肉腫 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚、耳	検査例数	1	0	1	0	5	1	0	0	3	1
		良性基底細胞腫瘍 B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	検査例数	15	17	21	18	21	33	28	26	33	21
		腺癌 M	1	0	0	0	0	2	3	0	0	0
	脊髄(腰部)	検査例数	15	16	21	18	21	32	28	26	33	19
		未分化型肉腫 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軟部組織 (頭部)	検査例数	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
		血管肉腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織 (腹部)	検査例数	1	0	1	1	1	1	0	1	0	3	
	線維肉腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
卵巣	検査例数	-	-	-	-	-	34	28	26	33	21	
	平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	未分化胚細胞腫 M	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	平滑筋肉腫 M	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/ 投与量 (mg/kg) 所見	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
途中解剖 (切迫屠殺・死亡) 続き	子宮	検査例数	-	-	-	-	-	34	28	26	33	21
		血管腫 B	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
		平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		血管肉腫 M	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮頸部	検査例数	-	-	-	-	-	32	28	26	29	19
		平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 M	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
膣	検査例数	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	ポリープ B	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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。

定期解剖動物(12ヶ月+24ヶ月)の病理組織所見(腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別 / 投与量(mg/kg) 所見	雄					雌				
			0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
定期解剖動物 (12ヶ月+24ヶ月)	眼	検査例数	45	33	39	42	39	24	21	34	27	39
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダ腺	検査例数	45	33	39	42	39	25	21	34	27	39
		腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	検査例数	44	33	37	40	39	25	22	30	25	37
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2
	甲状腺	検査例数	44	33	39	42	37	26	21	33	27	39
		濾胞細胞腺腫 B	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ・網 内系	検査例数	0	2	0	1	3	1	5	2	3	1
		悪性リンパ腫 (組織球性) M	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
		悪性リンパ腫 (リンパ球性) M	0	1	0	0	2	1	3	1	1	1
		悪性リンパ腫 (混合型) M	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0
		悪性リンパ腫 (未分化型) M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	27	39
		血管腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	27	39
		細気管支・肺胞腺腫 B	7	9	6	11	8	4	5	5	3	7
		細気管支・肺胞腺癌 M	1	0	0	1	0	1	1	0	0	2
	肝臓	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	27	39
		血管腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫 B		13	10	11	12	10	1	2	2	0	1	
膵臓	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	27	39	
	膵島細胞腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
胃(腺胃部)	検査例数	45	33	39	43	39	26	22	34	27	39	
	腺腫 B	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脾臓	検査例数	45	33	39	42	39	26	23	34	27	39	
	血管腫 B	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	
腎臓	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	27	39	
	尿細管腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	26	39	
	ポリープ B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
皮膚	検査例数	45	33	39	42	37	26	22	34	27	39	
	良性基底細胞腫瘍 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管腫 B	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	乳頭腫 B	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	
	角化棘細胞腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査時期	臓器	性別 / 投与量 (mg/kg) 所見	雄					雌				
			0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
定期解剖動物 (12ヶ月+24ヶ月) 続き	乳腺	検査例数	45	33	39	42	39	26	22	34	27	39
		腺癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	軟部組織 (頭部)	検査例数	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	軟部組織 (胸部)	検査例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色脂肪腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査例数	45	33	39	42	39	-	-	-	-	-
		間細胞腫瘍 B	1	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	精囊	検査例数	45	33	39	42	40	-	-	-	-	-
		腺腫 B	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		血管腫 B	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	前立腺	検査例数	45	33	39	42	39	-	-	-	-	-
		腺腫 B	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巢	検査例数	-	-	-	-	-	26	22	34	27	39
		嚢胞腺腫 B	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		良性顆粒膜細胞腫瘍 B	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
		黄体腫 B	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		悪性組織球腫 M	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮	検査例数	-	-	-	-	-	26	22	34	27	39
		平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
平滑筋肉腫 M		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
膣	検査例数	-	-	-	-	-	1	2	0	0	1	
	ポリープ B	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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。

全動物の病理組織所見(腫瘍性病変)

検査時期	臓器	性別 / 投与量(mg/kg) 所見	雄					雌				
			0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物	眼	検査例数	60	50	60	60	60	58	49	60	60	60
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	検査例数	60	50	60	60	60	58	49	60	60	60
		腺腫 B	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	口腔	検査例数	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌	検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	検査例数	59	47	56	57	60	59	50	56	58	58
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
	甲状腺	検査例数	57	48	59	60	57	57	48	58	56	60
		濾胞細胞腺腫 B	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副甲状腺	検査例数	29	18	31	28	24	26	23	31	27	28
		腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	リンパ節	検査例数	5	2	3	0	1	6	9	3	12	9
		悪性肥満細胞腫瘍 M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ系組織	検査例数	7	5	5	4	5	10	20	9	13	8
		悪性リンパ腫(組織球性) M	2	1	1	1	0	0	4	0	3	1
		悪性リンパ腫(リンパ球性) M	5	4	4	2	4	9	13	3	8	5
		悪性リンパ腫(混合型) M	0	0	0	0	1	0	2	3	1	2
悪性リンパ腫(未分化型) M		0	0	0	1	0	1	1	3	1	0	
心臓	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60	
	血管腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
肺	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60	
	細気管支・肺胞腺腫 B	9	11	8	11	9	5	9	6	3	7	
	細気管支・肺胞腺癌 M	1	0	1	5	0	2	3	0	2	2	
	悪性中皮腫 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
肝臓	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60	
	血管腫 B	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肝細胞腺腫 B	16	12	18	15	12	2	2	2	2	1	
	肝細胞癌 M	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
膵臓	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60	
	膵島細胞腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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)

検査時期	臓器	性別 / 投与量(mg/kg) 所見	雄					雌				
			0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物 (続き)	胃(腺胃部)	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60
		腺腫 B	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		ポリープ B	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	脾臓	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60
		血管腫 B	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
		血管肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	検査例数	60	50	60	60	60	60	50	60	60	60
		尿細管腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	検査例数	60	49	60	60	60	60	50	59	58	60
		ポリープ B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		移行上皮癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	検査例数	60	50	60	59	58	60	50	60	60	60
		良性基底細胞腫瘍 B	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		血管腫 B	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 B	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		角化棘細胞腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚、耳	検査例数	2	2	1	2	5	1	0	0	5	5
		良性基底細胞腫瘍 B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	検査例数	60	50	60	60	60	59	50	60	60	60
		腺癌 M	1	0	0	0	0	2	3	0	0	2
	脊髄(腰部)	検査例数	59	49	57	60	60	0	0	0	0	0
		未分化型肉腫 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
軟部組織 (頭部)	検査例数	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	
	乳頭腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
軟部組織 (胸部)	検査例数	0	0	1	1	0	1	2	0	0	0	
	褐色脂肪腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
軟部組織 (腹部)	検査例数	2	0	1	2	2	1	0	1	0	3	
	線維肉腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
精巣	検査例数	60	50	60	60	60	—	—	—	—	—	
	間細胞腫瘍 B	1	0	0	1	1	—	—	—	—	—	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

本資料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)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		/ 投与量(mg/kg)	0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
全動物 (続 き)	精囊	検査例数	60	50	60	60	60	—	—	—	—	—
		腺腫 B	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		血管腫 B	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	前立腺	検査例数	60	50	60	60	60	—	—	—	—	—
		腺腫 B	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	卵巢	検査例数	—	—	—	—	—	60	50	60	60	60
		嚢胞腺腫 B	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		良性顆粒膜細胞腫瘍 B	—	—	—	—	—	0	0	2	0	0
		平滑筋腫 B	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		黄体腫 B	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		未分化胚細胞腫 M	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		悪性組織球腫 M	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 M	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮	検査例数	—	—	—	—	—	60	50	60	60	60
		血管腫 B	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1
		平滑筋腫 B	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0
		血管肉腫 M	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 M	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮頸部	検査例数	—	—	—	—	—	57	50	59	56	58
		平滑筋腫 B	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
平滑筋肉腫 M		—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
膣	検査例数	—	—	—	—	—	1	2	1	0	1	
	ポリープ B	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍 0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群
Kruskal-Wallis 検定および Cox 検定で有意差なし

全動物の総腫瘍発生数

性別		雄					雌				
投与量(mg/kg)		0 ¹	0 ²	2	10	20	0 ¹	0 ²	2	10	20
検査動物数		60	50	60	60	60	60	50	60	60	60
腫瘍数	良性	33	25	32	30	25	15	19	17	12	13
	悪性	9	6	7	12	7	19	30	11	17	12
腫瘍総数		42	31	39	42	32	34	49	28	29	25
腫瘍動物数		38	27	33	34	29	31	34	23	27	23

0¹: 第1対照群、0²: 第2対照群

以上の結果から、本剤の24カ月飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として検体の皮膚接触に伴う搔痒感により動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変が、10 mg/kg/日以上投与群で多く認められた。

検体投与に直接起因する影響は20 mg/kg/日投与群においても認められなかった。

検体投与の2次的影響と思われる皮膚病変及びこれに由来する影響を除けば最大無毒性量は雌雄とも20 mg/kg/日であると判断される。

また催腫瘍性はないものと考えられる。

[申請者注] 原報では、動物の搔痒感誘発を検体の直接刺激としているが、動物代謝試験において検体が皮膚へ比較的高濃度に分布することから、この搔痒感は吸収後の検体の関与もあると考えられる。いずれにしても皮膚病変は動物が自ら傷つけたことによる変化であり、またこれに関連した細菌感染が原因によるとされる種々合併症を含め、すべて搔痒感から派生した二次的、三次的な変化と考えられる。しかし、搔痒感に起因する二次的な皮膚病変であっても毒性学的な意義を無視することは出来ないと考えられる。

したがって、10 mg/kg/day から皮膚病変に関連する変化が認められることから、検体をマウスへ2年間投与したときの無毒性量は、雌雄とも2 mg/kg/日と判断される。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

[1] 繁殖性に及ぼす影響

1) ラットを用いた繁殖試験(半分割体)

(資料 67)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系ラット、1 群雌雄 28 または 32 匹、投与開始時 6 週齢
(体重: 雄 118~148g、雌 88~119g)

投与期間 : P 世代: 投与開始から F₁ 児離乳時までの 19 週間
F₁ 世代: 離乳時から F₂ 児離乳時までの 21 週間

投与方法 : 検体を 0、10、25 及び 125ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠:

検体摂取量 : 飼料摂取量、平均体重及び投与用量に基づき算出した。

群 名		対照群	投与群		
飼料中の設定検体濃度 (ppm)		0	10	25	125
P 世代 交配前 1~10 週間の平均値 (mg/kg/日)	雄	0	0.69	1.71	8.35
	雌	0	0.80	1.93	9.64
F ₁ 世代 交配前 1~13 週間の平均値 (mg/kg/日)	雄	0	0.83	2.09	10.71
	雌	0	0.88	2.23	11.38

本資料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。

方法及び検査項目：

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雌雄を1対1で同居させ、翌日膣垢標本中の精子の有無により交尾を確認した。

出産により最終的に妊娠を確認した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産及び離乳時までの観察に基づき、次の指標を算出した。

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

$$\text{妊娠率(\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児を出産した雌の数}}{\text{妊娠した動物数}} \times 100$$

$$\text{離乳時の生存率(\%)} = \frac{\text{離乳時における生存児数}}{\text{生後4日目に調整した児数}} \times 100$$

臓器重量； 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、前立腺と精のう(凝固腺も含む)、脾臓、精巣(精巣上体も含む)、胸腺、子宮(膣も含む)

ホルマリン保存臓器； 副腎、大動脈、大腿骨、胸骨骨髓、脳、頭蓋弓隆、盲腸、結腸、十二指腸、眼、心臓、回腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、食道、卵巣*、脾臓、下垂体*、前立腺と精のう*、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣*、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮*、及び肉眼的病変部

病理組織学的検査；上記の保存臓器のうち、対照群および最高投与群の*印を付した臓器について、病理組織学的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

方法及び試験項目の概要を下記の表にまとめた。

世代	期間(週)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)		体重、摂餌量を週1回測定
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣垢標本中の精子の有無で確認(妊娠0日目)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		妊娠0、7、14、17及び20日目に体重を測定
	出産		出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常及び同腹総生存児体重を測定
F ₁	哺育(3週)	出生後4日目、各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹)	母動物の体重を出産後0、7、14、17及び21日目に、摂餌量を出産後1、2、及び3週目に測定 0、4(児数調整前後)、8、12及び21日目に生存児数、同腹総生存児体重測定 児数調整によって生じた余剰児、及び途中死亡児については、剖検を行った。 児の発育状況の検査:平面正向反射、聴覚性驚顎反射、空中正向反射、瞳孔反射、及び膣開口
	離乳	F ₁ 世代用として、離乳日に基づき24腹を選抜後、各腹の同腹児より体重に基づき雌雄各1匹、合計1群当り雌雄24匹を選抜した。	親動物(P、雌雄)を全例屠殺し、剖検および臓器重量測定後、対照群及び125ppm投与群の全例について病理組織学的検査を行った。 余剰児については、各腹から雌雄各1匹を選出し、剖検および臓器重量測定後、対照群及び125ppm投与群の全例について、病理組織学的検査を行った。その他の余剰児については剖検のみを行った。
	生育(13週) 交配(3週) 妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
F ₂	哺育(3週)		
	離乳		親動物(F ₁ 、雌雄)を全例屠殺し、親動物(P、雌雄)と同様に検査した。原則として生後21日目に児動物を屠殺したが、反射性の発現が認められない場合は、反射性が認められるまで屠殺をのばした。

尚、全投与期間を通じてP世代及びF₁世代の爪切りを週1回の頻度で実施した。

結果

世代		親:P				親:F ₁			
投与量(ppm)		対照群	10	25	125	対照群	10	25	125
動物数	雄	28	28	28	32	24	24	24	24
	雌	28	28	28	32	24	24	24	24
一般状態	皮膚潰瘍	0/0	0/0	0/0	3/1	0/0	0/0	0/0	2/0
	脱毛・痂皮	5/4	1/1	6/5	2/3	4/10	3/7	6/7	12/6
	痂皮・膿疱	6/2	5/2	6/5	3/7	5/5	3/5	9/2	7/4
死亡又は屠殺数	雄	0	0	0	1(屠殺)	0	1(屠殺)	0	0
	雌	0	1(死亡)	0	1(屠殺)	0	0	0	0
体重変化 (交配前) (妊娠期) (哺育期)	雄				有意差なし (軽度な増加抑制)				有意差なし (極軽度な増加抑制)
	雌								
摂餌量 (交配前)1W	雄				↓88				
	雌				↓88				
(哺育期) 2W 3W					↓89				↓88 ↓85
病理組織検査					下垂体:悪性リンパ腫 (雄1例)				
臓器重量	肺(比) 雄							↑108	↑105
	脾臓(比) 雌								↑108
	副腎(比) 雄						↓87	↓91	↓86
	精囊/前立腺			↓90	↓91				
交配期間 中央値(日)		2.0	3.0	2.5	2.0	2.5	3.5	3.0	4.0
交尾率(%)		100.0	96.3	100.0	100.0	91.7	100.0	95.8	91.7
妊娠率(%)		96.4	92.3	96.4	96.9	90.9	91.7	91.3	90.9
出産率(%)		100.0	100.0	96.3	100.0	95.0	100.0	95.2	100.0
妊娠期間(日)		21.9	22.0	21.9	21.9	22.1	22.1	21.9	22.1

↑ ↓:p<0.05、↑↓:p<0.01(矢印の後の数値は対照群に対する比率%)
臓器重量で(比)は体重比を示す。空欄は異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世代		児:F ₁				児:F ₂			
投与量(ppm)		対照群	10	25	125	対照群	10	25	125
観察腹数		27	24	26	30	19	22	20	20
出生時の同腹生存児数		14.3	13.4	12.5 ↓	13.5	11.1	10.9	11.1	10.9
同腹死産児発生率(%)		2.2	2.9	3.0	0.7	3.1	1.0	2.8	1.9
性比(%雄)		50.0	51.5	46.5	45.3	49.6	50.9	52.4	48.5
累積死亡率 ^(*)	1~4日目 (児数調整前)	7.9	6.5	10.5	8.9	7.5	9.3	11.6	5.9
	4~21日目 (離乳時)	5.6	8.0	3.5	8.2	2.2	2.3	3.6	8.1
全同腹児死亡(腹)		0	2	1	2	0	0	0	0
平均同腹生存児体重 ^(*)	出生時	5.9	6.1 ↑	6.1 ↑	6.0	5.9	6.1	5.8	6.0
	4日目 (児数調整前)	7.9	8.5	8.2	7.9	8.7	8.8	8.4	8.7
	21日目 (離乳時)	45.2	48.2	46.7	41.6	46.1	46.7	43.8	40.7 ↓
発育状況の検査	平面正向反射 ¹⁾ (日)	24.9	24.9	24.9	24.7	24.0	24.3	24.4	24.3
	聴覚性驚愕反射 ¹⁾ (日)	35.6	35.2	35.2	35.7	34.7	34.8	35.0	35.0
	空中正向反射 ¹⁾ (日)	37.2	37.1	37.0	37.7	37.1	37.0	37.1	37.5
	瞳孔反射 ²⁾ (%)	99.6	100.0	100.0	100.0	97.4	100.0	98.4	100.0
	陸開口 ¹⁾ (日)	33.3	32.9	32.3	35.5	—	—	—	—
一般状態 (発生腹数/検査腹数)					振戦 (哺育期 15/28)				振戦 (哺育期 6/20)
						眼の乾燥および/または痲皮状変化			
						3/19	9/22	4/20	7/20
臓器重量	心臓(比) 雌				↓ 94				
	精巢(比)				↑ 107				
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (矢印の後の数値は対照群に対する比率%)

空欄は異常なし、— : 検査せず

¹⁾: 平均発現日数で示した、²⁾: 生後 20 日目の発現率

125ppm 投与群の P 世代の雌雄親動物および F₁ 世代の雄の親動物で対照群には発生のない皮膚潰瘍が数例見られた。また、25 及び 125ppm 投与群で脱毛及び痂皮の発生数が対照群をわずかに上回った。

125ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雄の体重増加量について、交配前の期間中軽度の抑制傾向がみられ、雌についても同じ時期にごく軽度の抑制傾向がみられた(有意差なし)。

125ppm 投与群の P 世代の親動物の摂餌量の有意な減少が見られた。F₁ 世代の親動物では、雌の 125ppm 投与群で摂餌量の有意な減少が見られたが、この減少は授乳期間で見られたものの、交配前及び妊娠期間では見られなかったことから、平均同腹児体重の低下に起因した変化と考えられる。(申請者注: 哺育後期では、同腹児も餌を摂取するため同腹児の数、成長程度により母動物の摂餌量はそれらの影響を受ける。)

125ppm 投与群の平均同腹児体重について、F₁ 児の離乳時では対照群に比べて減少傾向が F₂ 児の離乳時では有意な減少が認められ、また、空中正向反射もわずかな遅延傾向が認められた。25ppm 投与群では、F₁ 世代の児動物(F₂ 児)の生後 8~21 日目で同腹児総体重および平均体重が対照群に比べ下回ったが統計学的有意差は認められなかった。

その他、親動物の交配能力及び繁殖能力では、各世代、各交配で一定した変化は見られず、検体による影響はないと考えられる。

F₁ 雄親動物の副腎重量について、対照群に比較して全ての投与群で低下が認められた。しかし、同様の変化が本試験の他の性及び他の世代においても認められないこと、および記録された数値の範囲が全群ともほぼ同等であったことから、検体投与による影響ではないと考えられる。また、25 及び 125ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の親動物ならびに 125ppm 投与群の F₁ 世代の児動物において種々の臓器重量の増加または減少が見られたが、これらの変化は本試験の他の性及び他の世代においても認められなかった。また P 世代における精のう及び前立腺の重量変化については、病理組織学的検査でこれらの変化を裏付けるような所見は認められなかったことから、いずれの臓器重量の変化も検体投与による影響ではないと考えられる。F₁ 離乳児の 125 ppm 群で精巣重量(体重比)の増加と雌の心臓重量(体重比)の有意な減少が認められた。しかし、心臓重量については F₁ 雄と F₂ 離乳児の雌雄で変化がなかったことから偶発的なものと考えられた。また、F₁ 離乳児の精巣重量についても、絶対重量が対照群と同等であったことと組織学的な変化を伴わないことから、この統計学的有意差に生物学的および毒性学的意味はないと考えられる。

剖検及び病理組織学的検査の結果、各世代の親動物および児動物とも検体投与による変化は認められなかった。

10 ppm 投与群では何ら変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

[申請者注 1]: この試験では性周期については検討しなかった。性周期への影響を考察するために各世代の交配期間(交尾成立までの同居期間)を中央値で示した。P 世代は、群別で 2.0、3.0、2.5、2.0 日と各群で同等であったが、F₁ 世代では、2.5、3.5、3.0、4.0 日と高用量群でやや数値が大きいようであった。しかし、交配期間が 4 日を超えた例数を数えてみると、それぞれ 3、4、1、3 例と、特に投与群で多くなる傾向は認められなかった。したがって、検体投与により性周期が変化することはなかったと判断される。

[申請者注 2]: 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、P 世代の 125 ppm 群で体重増加の軽度抑制と摂餌量の減少、および F₁ および F₂ 児の離乳時体重の有意な減少あるいは減少傾向が見られた。また、25ppm 以上の投与群の親動物において皮膚病変の発生率が僅かに高かったことから、最大無毒性量は親動物で 10 ppm(雄 0.69 mg/kg/日、雌 0.80 mg/kg/日)、児動物では 25 ppm(雄 2.09 mg/kg/日、雌 2.23 mg/kg/日)と判断された。親動物の交配能力及び繁殖能力に検体による影響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薬株式会社にある。

(参考資料)

ラットを用いた繁殖試験(ラセミ体)

(資料 24)

試験機関

報告書作成年 1981 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (ラセミ体)

試験動物 : CD 系ラット、1 群雌雄 25 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 24 週間

F₁ 世代: 離乳時から F_{2b} 児離乳後 30 日目までの 42 週間

投与方法 : P 世代には検体を 0、20、100、250、500、1000 ppm 含有した飼料を、F₁ 世代には 0、20、100、500 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。250、1000 ppm 投与群は試験開始後 25 週時に投与を中止した。なお、検体はコーンオイルに溶かして飼料に添加した。

検体摂取量 :

投与群 (ppm)		対照群	20	100	250	500	1000	
P 世 代	検体摂取量 (mg/kg) (ラセミ体)	雄	0	1.4	7.0	18	36	74
		雌	0	1.7	8.6	22	43	84
	半分割体 換算 (mg/kg)	雄	0	0.70	3.5	9.0	18	37
		雌	0	0.85	4.3	11	21	42
F ₁ 世 代	検体摂取量 (mg/kg) (ラセミ体)	雄	0	1.1	5.7	*	31	*
		雌	0	1.4	7.7	*	41	*
	半分割体 換算 (mg/kg)	雄	0	0.55	2.8	*	15	*
		雌	0	0.70	3.8	*	20	*

*試験開始後 25 週時に投与中止

本資料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。

方法及び試験項目：

一般状態及び死亡率：全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認：

雌雄は1対1で同居させ、膣栓の有無により交尾を確認した。但しF₁の第2次交配では膣垢の塗抹標本の精子の有無により交尾を確認した。妊娠の確認は出産をもって行った。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠、出産及び離乳時までの観察に基づき次の指標を算出した。

$$\text{繁殖率(\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児を出産した動物数}}{\text{妊娠した動物数}} \times 100$$

$$\text{出産時生存率(\%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{新生児数(生存児+死産児)}} \times 100$$

$$\text{4日後(調整前)生存率(\%)} = \frac{\text{生後4日目の生存児数}}{\text{出産時生存新生児数}} \times 100$$

$$\text{離乳時の生存率(\%)} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{生後4日目に調整した児数}} \times 100$$

臓器重量：副腎、心臓、腎臓、肝臓、脳、脾臓、精巣、甲状腺、上皮小体の重量をP、F₁児、F₁親、F_{2a}児、F_{2b}児について測定した。

病理組織学的検査：副腎、結腸、心臓、回腸、十二指腸、腎臓、肝臓、肺、脳、坐骨神経、下垂体、卵巣、骨格筋、脊髄、脾臓、胃、精のう、精巣及び精巣上体、甲状腺、膀胱、前立腺、子宮、子宮頸管、皮膚、肉眼的病変部の病理標本をF₁親、F₁児、F_{2a}児について作製し検鏡した。

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。

方法及び試験項目の概要を下記の表にまとめた。

世代	期間(週)	作業手順	試験項目
P	生育(15週)		体重、摂餌量を週1回測定
	交配(2週)	雌雄1対1で交配。交尾は陰栓で確認(妊娠0日)	交配状況の観察 交配終了後3週時に雄を屠殺し、各群10匹ずつ肉眼的病理検査及び全例の精子検査
	妊娠(3週) ----- 出産		妊娠0、6、15、20日目に体重、摂餌量を測定 出産状況の観察
F ₁	哺育(3週)	出産後4日目各同腹児数を雄5匹雌5匹に調整(不可能な場合は雌雄計10匹)	新生児数、死産児数、性別、外表異常及び同腹生存児体重を測定 母動物の体重及び摂餌量を出産後0、7、14、21日目に測定 0、4、(調整前後)、7、14、21日目に生存児数児体重を測定 なお、途中死亡新生児は肉眼的病理検査を行った。
	離乳 -----	継代用の各群雌雄25匹ずつを1腹につき雌雄各2匹以下として無作為に選抜。	母動物を全例屠殺し、肉眼的病理検査を行った。また継代用以外の児動物は屠殺し、各群雌雄5匹ずつ病理組織学的検査を行った。
	生育(17週) 一次交配(3週) 妊娠(3週)]	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	----- 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)
	----- 離乳		離乳時にF ₂ 出生児の各群雌雄5匹を屠殺し病理組織学的検査を行った。
	生育(2週) 二次交配*(3週) 妊娠(3週)]	(P世代に準ずる)	これ以外の出生児は屠殺処分した。 (P世代に準ずる)
	----- 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)
	----- 離乳		離乳時にF ₂ 出生児の各群雌雄5匹ずつを屠殺し、肉眼的病理検査を行った。 これ以外の出生児は屠殺処分した。
F ₂	生育(30日間)		F ₂ 離乳後30日目にF ₁ 親の各群雌雄10匹ずつを屠殺し病理組織学的検査を行った。

*供試児動物数の不足のため、二次交配を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

世代		親:P						親:F ₁			
投与量(ppm)		対照群	20	100	250	500	1000	対照群	20	100	500
動物数	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
一般状態				皮膚病変 (脱毛、痂皮、解放性創傷)						皮膚病変 (脱毛、痂皮、解放性創傷)	
死亡率(%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	雌	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
体重	雄				増加抑制	16、20週↓	16、20週↓				25、40、66週↓
	雌					増加抑制	15、24週↓				25週↓
摂餌量	雄					減少	減少				減少
	雌						減少				
肉眼病理検査							リンパ節の腫大(雌雄)				痂皮(雄)
							皮膚の壊死(雌)				体表の脱毛(雌)
病理組織学的検査		-	-	-	-	-	-	甲状腺のC細胞腫(雌1例)	胸骨上に粘液肉腫(雌1例) 乳腺の線維腫(雌1例)		悪性リンパ腫(雌1例) 下垂体の腫瘍(雌1例)
									脾のヘモジデリン沈着、慢性腎炎、肺の慢性血管周囲炎		
繁殖率(%)	a	84.0	68.0	80.0	72.0	72.0	80.0	48.0	48.0	52.0	62.5
	b	-	-	-	-	-	-	48.0	40.0	48.0	58.3
出産率(%)	a	100	100	96.0	100	100	96.0	100	100	100	100
	b	-	-	-	-	-	-	100	96.0	100	100
妊娠期間(日)	a	22.1	22.2	21.6	22.1	22.1	22.4	22.2	22.4	22.5	22.6
	b	-	-	-	-	-	-	22.1	22.6	22.4	22.3
臓器重量	絶対重量					心↓(雌)	精巣↓(雄) 心↓(雌)		甲状腺↓(雄)		甲状腺↓(雌) 精巣↓(雄)
	対体重比						精巣↑(雄) 副腎↑(雄) 脾、肝腎、副腎↑(雌) 甲状腺↑(雌)		腎(雄)↑ 甲状腺↓(雄)		腎、精巣、脳↑(雄) 甲状腺↑(雄) 甲状腺↓(雌)

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ ↓ : p < 0.01, 空欄は異常なし、- : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

世代		児:F ₁					児:F ₂							
投与量(ppm)		対照群	20	100	250	500	1000		対照群	20	100	500		
乳動物	母動物(腹)数	a	21	17	20	18	18	19	a	12	12	13	15	
		b							b	12	10	12	14	
	新生児総数	a	245	217	233	244	233	189	a	159	155	171	167	
		b							b	144	113	163	172	
	同腹生存児数	a	11.0	12.6	11.4	13.3	12.7	9.5	a	13.3	11.7	13.0	10.8	
		b							b	11.9	10.2	12.2	12.1	
	死産児総数	a	14	3	6	4	5	8	a	0	15	2	5	
		b							b	1	11	17	2	
	4日目(調整前)同腹生存児数	a	10.6	12.4	11.1	13.1	11.1	5.9	a	13.2	11.4	12.8	10.5	
		b							b	11.9	10.2	11.8	11.8	
	離乳時の同腹生存児数	a	8.6	9.4	8.9	9.9	9.0	5.5	a	9.9	9.3	9.7	8.3	
		b							b	8.5	8.2	8.8	9.4	
	生存率	出生時	a	94.3	98.6	97.4	93.4	97.9	95.8	a	100	90.3	98.8	97.0
			b							b	99.3	90.3	89.6	98.8
		4日目(調整前)	a	96.5	98.1	97.8	97.9	87.7↓	61.9↓	a	99.4	97.9	98.2	97.5
			b							b	100	100	96.6	97.1
	離乳時	a	100	100	98.9	99.4	97.6	100	a	100	100	97.7	100	
		b							b	100	98.8	100	100	
	4日目(調整前)の性比、雄/雌(%)	a	93.9	121	120	98	122	65	a	108	104	93	116	
		b							b	81	86	104	83	
同腹児体重(g)	出生時(雄雌平均)	a	6.6	6.4	6.3	6.7	6.0↓	6.0↓	a	6.3	6.6	6.5	6.9	
		b							b	6.6	6.9	6.4	6.5	
	4日目(調整前)	雄	11.2	10.8	10.2	10.3	9.1↓	8.1↓	a	10.5	11.3	10.9	9.6	
		雌	10.8	10.5	10.1	9.9	8.6↓	8.0↓	a	9.8	10.5	10.2	9.2	
								b	9.7	11.3↑	10.2	9.3		
	7日目(雄雌平均)	a	17.0	16.2	15.9	15.2↓	14.0	10.3↓	a	15.6	16.6	15.2	13.6↓	
		b							b	15.6	17.5	15.7	14.0	
	14日目(雄雌平均)	a	32.2	30.8	30.8	28.7↓	24.4↓	22.9↓	a	26.6	27.0	26.6	24.6	
		b							b	27.4	30.0	28.5	24.3	
	21日目(雄雌平均)	雄	a	51.4	48.3	49.6	45.6↓	39.5↓	36.3↓	a	43.2	43.0	41.1	37.2
			b							b	45.8	47.8	46.9	38.1↓
		雌	a	50.0	46.1	47.4	44.8↓	38.2↓	35.9↓	a	41.2	40.6	39.7	35.4
			b							b	44.2	45.8	44.5	36.2↓
	離乳直後の死亡数	雄	0	0	0	0	2	15	a	0	0	0	0	
雌		0	0	0	0	1	18	b	0	0	0	0		
一般状態														
肉眼的病理検査		無名動脈なし(雄1例)			外脳症および短首(雄1例)									
病理組織学的検査														

↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01、空欄は異常なし、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(注 1)

交尾形跡の確認のため毎日膣栓の有無を調べたが受精の形跡のない雌より児が出生した例がかなりあり(P 交配 対照群 5/6、20ppm 群 4/10、100ppm 群 6/10、250ppm 群 4/8、500ppm 群 4/9、1000ppm 群 5/8)、交尾の確認方法に問題があった。

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

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100$$

に基づき、P 世代の交尾率、妊娠率を求めると

投与量 (ppm)	対照群	20	100	250	500	1000
交尾率 (%)	76	60	60	68	64	68
妊娠率 (%)	111	113	132	106	129	118

妊娠率がいずれも 100%を越えてしまう。

このため交尾率は求めず、両者の積である

$$\text{繁殖率} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

を求めることにした。

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。

250ppm または 500ppm 以上の投与群では P、F₁、F₂ 世代で対照群に比べ体重の減少が認められ、摂取量も 500ppm 以上の投与群で減少した。

500ppm 以上の投与群の出生児の生存率の減少(4 日目)及び 250ppm 以上の投与群の授乳期における出生児の成長が抑制されたことを除けば親動物の交配能力及び繁殖能力では各世代、各交配で対照群と比べ一定した変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、F₁ 親の対照群の雌に甲状腺の C 細胞腺腫 1 例、20ppm 投与群の雄に胸骨上の粘液肉腫、雌に乳腺の線維腺腫が各 1 例、500ppm 投与群の雄に悪性リンパ腫 1 例、雄に下垂体腺腫 1 例が認められた。また検体投与群で脾のヘモジデリン沈着、慢性腎炎、肺の慢性血管周囲炎が比較的高頻度で認められた。しかしながらこれらの変化はいずれも自然発生的病変と考えられる。

以上の結果より 2 世代にわたって本剤を飼料中に混入投与した場合、検体による皮膚への直接刺激に伴う搔痒感により動物が自ら傷つけた皮膚病変が 100ppm 以上の投与群で認められ、検体投与に直接起因する影響としては 250ppm 以上の投与群における体重増加抑制、500ppm 以上の投与群の出生児の生存率の低下及び 250ppm 以上の投与群の授乳期における出生児の成長抑制がみとめられたので、最大無毒性量は 20ppm(半分割体換算:雄 0.55 mg/kg/日、雌 0.70 mg/kg/日)と判断される。

[申請者注] 原報では、動物の搔痒感を検体の皮膚への直接的な接触によるものとしているが、動物代謝試験において、消化管を経由して吸収された検体が皮膚へ比較的高濃度に分布していることから、一旦吸収され皮膚に分布した検体が搔痒感誘発に関与していることも考えられる。

[2] 催奇形性

1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 25)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系妊娠ラット(8 週令)、1 群 24 匹(体重 195~240g)

試験期間 : 投与期間 10 日間

試験方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、0.5、1.0 及び 10 mg/kg の投与レベルで、妊娠後 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

投与量設定の根拠:

試験項目 :

母体: 一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、4、6~21 日目に、摂餌量及び飲水量を妊娠 1、4、6~21 日目に測定した。妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児・吸収胚数を検査した。

生存胎児: 性別、体重及び外表異常の観察を行った。各同腹児群の 1/2 の胎児については、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：

投与群(mg/kg/日)		溶媒対照群	0.5	1.0	10		
1群当りの動物数		24	24	24	24		
親動物	一般状態	脱毛1例			妊娠7~15日に流涎一部に流涎・目ヤニ、外鼻孔周囲被毛汚染		
	死亡率	0	0	0	0		
	体重変化						
	摂餌量		妊娠21日に減少		妊娠7、8、15、16日に減少		
	飲水量			妊娠20日に増加	妊娠12~21日に増加		
	妊娠動物数	23	24	23	24		
	着床所見	黄体数*	17.1	18.2	17.8	17.8	
		着床数*	13.7	14.6	14.5	13.9	
		生存胎児数*	12.7	13.9	13.6	13.1	
		死亡胎児・吸収胚数*	1.0	0.7	1.0	0.8	
胎児動物	体重*(g)	雄	5.28	5.22	5.27	5.38	
		雌	5.01	4.92	4.97	5.14	
	胎盤重量*(mg)	雄	508	504	526	515	
		雌	487	488	494	505	
	性比(雄%)	49.7	45.7	47.1	48.4		
	外表異常(発生数)	低体重(2)	低体重(3) 鎖肛と痕跡尾の合併症(1)	低体重(3)	低体重(5)		
	発生率(%)	0.5	1.2	1.2	1.5		
	骨格異常	化骨進行状況	各投与群とも対照群と同等				
		変異	頸肋骨	0	1	2	3
			腰肋骨	3	6	9	17 (10.4%)
			第13肋骨短縮	1	2	3	1
			12胸椎数	1	3	2	3
			7腰椎数	1	3	2	1
			胸骨非対称	0	0	0	1
			発生率(%)	2.8	5.1	8.5	12.6 ↑
奇形(発生数)		肋骨の肥厚(1)	椎骨の欠損(1)				
発生率(%)		0.7	0.5	0	0		
内臓異常(発生数)	一側性眼球欠損(1)	側脳室拡張(1) メッケル憩室遺残(1)					
発生率(%)	0.5	1.1	0	0			

↑: p<0.05 (t検定/順位和検定)

空欄は異常なし * : 平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

親動物の 10 mg/kg 投与群において流涎などの中毒症状及び飲水亢進を示した。胎児動物の骨格検査において 10 mg/kg 投与群に腰肋骨の発生数がやや高い傾向が認められ、骨格変異の発生率で対照群との間に統計学的に有意差を示したが、自然発生率(腰肋骨; 1.0~15.1%)の範囲内にあり検体投与の影響とは判断されなかった。

以上の結果より本剤を妊娠ラットに投与したときの母体における最大無毒性量は 1 mg/kg/日であった。また最高投与量の 10 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

[申請者注] 10 mg/kg 群に有意に増加した骨格変異とくに腰肋骨は、試験機関の自然発生の範囲内ではあったが、用量相関も認められることから、検体投与による影響は否定できないと考えられる。ただし、腰肋骨は自然発生的にも高率に発生するものであり検体の影響は限定的で催奇形性を意味するものではないと考えられる。また、骨格変異が増加した 10 mg/kg は母体に対する毒性的な影響量であり、母体への影響を受けた二次的な変化と考えられる。

2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 27)

試験機関

報告書作成年 1981 年 [GLP 対応]

- 検体の純度 : (半分割体)
- 試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(6ヵ月令)
1 群 17 匹(体重 3.4~5.2kg)
- 試験期間 : 投与期間 13 日間
- 試験方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、5、25、125 mg/kg の投与レベルで、妊娠後 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルを同様に投与した。妊娠ウサギの作製にあたっては、HCG(250IU)を注射して排卵を誘発し人工授精を行った。なお、この日を妊娠 0 日とした。

投与量設定の根拠:

試験項目 :

母体: 一般状態、生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、6、11、15、18、29 日目に測定した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、肉眼的観察を行い、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、子宮重量を検査した。

生存胎児: 性別、体重、体長及び外表異常の観察を行った。各同腹児群の 2/3 の胎児については、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの 1/3 の胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：

投与群(mg/kg/日)		溶媒対照群	5	25	125	
1群当りの動物数		17	17	17	17	
親動物	一般状態	妊娠期間中に全試験群において、流涙、分泌物、喘息、呼吸困難、チアノーゼ、食欲不振、沈静状態等の症状が観察されたが、特に 125mg/kg 群の食欲不振は著しかった。				
	死亡数	1(妊娠 10 日目)	0	0	1(妊娠 16 日目)	
	切迫屠殺数	1(妊娠 28 日目 流産の徴候)			1(妊娠 25 日目 流産の徴候)	
	体重変化 ^{A/S}				投与期間中に体重減少	
	妊娠動物数 ^F	17	12 ↓	15	15	
	肉眼的病理検査					
	平均妊娠子宮重量(g) ^W (卵巣、胎児を含む)	370.8	424.6	364.7	335.6	
	着床所見	平均黄体数	12.6	11.5	12.0	9.8
		平均着床数 ^φ (着床率%)	7.4 (62.7)	7.3 (64.1)	6.5 (55.8)	5.9 (57.3)
		平均生存胎児数 ^φ (胎児生存率%)	6.0 (76.7)	5.3 (76.7)	4.9 (78.7)	4.0 (59.8)
平均死亡胎児数 ^φ (胎児死亡率%)		0.1 (0.7)	0.8 (9.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
平均吸収胚数 ^φ (胚吸収率%)		1.4 (22.6)	1.2 (14.2)	1.6 (21.3)	1.9 (40.2)	
胎児動物	平均体重(g) ^W	雄	39.7	47.0	45.8	38.6
		雌	36.2	44.2	45.2 ↑	36.4
	平均体長(cm) ^W	雄	9.4	9.7	9.8	9.3
		雌	9.2	9.7	9.8	9.2
	性比(雄%) ^{K/W}	42.1	55.4	42.8	45.0	
	外表異常 ^{K/W}	無尾(1例) 小胎児(2例)		小胎児(1例)	前肢屈曲(4例) 小胎児(3例)	
	観察胎児数/Litter 数	84/13	58/10	68/13	48/9	
	骨格異常	化骨遅延	頭蓋、四肢指骨、胸骨等の化骨遅延が対照群、投与群ともにみられた。			
		変異	舌骨翼の屈曲 (3) 胸骨癒合(1)	胸骨癒合(3) 胸骨・肋骨・椎骨 不整(1)	肋骨・椎骨不整 (2) 胸骨・余剰骨(1) 尾椎不整(1)	舌骨翼の屈曲(1) 頭頂骨孔(1)
		平均発生率(%) [†]	13.32	8.63	11.12	13.20
Litter 発生率(%) [‡]		53.8	30.0	46.2	55.6	
奇形		第 2~4 仙骨の欠 損(1)	腰椎欠損 (1)		肋骨の短小・へら形(4) 大腿骨の短小・湾曲(5) 頭骨・膝骨の湾曲(4)	
平均発生率(%) [†]		1.10	1.25	0	9.26	
Litter 発生率(%)	7.7	10.0	0	11.1		

†: 異常胎児数/観察全胎児数 × 100 (Kruskal-Wallis 検定)

‡: 化骨遅延を含む

φ: Steel 検定(申請者実施)

W: Williams 検定(申請者実施)

Litter 発生率 & F: Fisher 直接確率法

A/S: ANOVA/Scheffe 検定

K/W: Kruskal-Wallis 検定

↑ ↓ : p < 0.05

空欄は異常なし

投与群(mg/kg/日)		溶媒対照群	5	25	125	
1 群当りの動物数		17	17	17	17	
胎児動物(続き)	観察胎児数/Litter 数	84/13	58/10	68/13	48/9	
	内臓異常	変異	胆のう欠損(2)	頭部・暗色凝固物(3) 肝臓の退色(3)	頭部・暗色凝固物(1)	前肢・屈曲(4)
		平均発生率(%)†	2.25	7.68	1.54	7.41
		Litter 発生率(%)	15.4	40.0	7.7	11.1
	奇形	心室中隔欠損(1) 右腎欠損(1)	心大動脈短小(1)		腸管短縮(1) 腹壁破裂(3) 片側性小眼球症(1) 心室中隔欠損(1)	
	平均発生率(%)†	3.66	5.00	0	10.12	
	Litter 発生率(%)	15.4	10.0	0	22.2	

†:異常胎児数/観察全胎児数×100 (Kruskal-Wallis 検定)

空欄は異常なし

Litter 発生率: Fisher's 直接確率法

親動物の 125 mg/kg 投与群において食欲不振及び平均体重の統計学的に有意な体重減少が認められた。着床所見においては、着床数(率)及び生存胎児数(率)の低下傾向、および吸収胚数(率)の増加傾向が認められたが、統計学的には有意差は認められなかった。

胎児動物では、体重あるいは体長には投与による有意な変化は認められなかった。外表所見では 1 例の母動物から 4 胎児に前肢屈曲が観察されたが、この異常は自然発生的にも観察されるもので、生後の成長過程で自然に矯正されるものと考えられる。内臓観察では、高用量群(125mg/kg)で内臓異常の発生率が高い傾向が示されたが統計学的には有意ではなかった。異常が認められたのは 2 例の母動物に限られ、腹壁破裂、腸管短縮、心室中隔欠損、片側性小眼球症であった。いずれも過去に対照群で観察された異常であった。骨格観察では、125 mg/kg 群で骨格異常の発生率が高かったが、これは同腹の胎児に肋骨の短小・へら形、大腿骨の短小・湾曲および頸骨・腓骨の湾曲が認められたためであり、発生頻度は Litter 数で対照群と同数(各1例)であった。頸骨・腓骨の湾曲は通常あまり観察されない骨格異常であり、これらの骨の異常の持つ意味は不明である。以上のように、胎児にいくつかの形態異常が観察されたが、検体投与による明らかな催奇形作用は認められなかった。

[申請者注]

以上の結果より本剤を妊娠ウサギに投与したとき、125mg/kg 投与で母動物の食欲の低下と有意な体重減少が認められたことから、母動物の無毒性量は 25 mg/kg/日と判断される。また、胎児に対しては母動物に毒性がみられた 125 mg/kg 群でも有意な変化はみられず、無毒性量は 125 mg/kg/日と判断された。

(参考資料)

3)ラットにおける催奇形性試験(ラセミ体)

(資料 26)

試験機関

報告書作成年 1980年 [GLP 対応]

検体の純度 : (ラセミ体)

試験動物 : SD系妊娠ラット 1群 25匹 性成熟動物(体重 210~277g)

試験期間 : 投与期間 10日間

試験方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、2、10、50mg/kgの投与レベルで、妊娠後6日目から15日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

半分割体換算の投与量は次の通りである。

ラセミ体(mg/kg/日)	2	10	50
半分割体換算 (mg/kg/日)	1	5	25

投与量設定の根拠:

試験項目 :

母体: 一般状態、行動、摂餌状況を妊娠 0、6~15、19 日目に観察し、生死については毎日観察した。体重を妊娠 0、6、7、11、15、19 日目に測定した。妊娠 19 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数を検査した。

生存胎児: 性別、体重、体長及び外表異常の観察を行った。各同腹児群の 2/3 の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの 1/3 の胎児については内臓異常の有無を検査した。

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。

試験結果：

投与群(mg/kg/日)		溶媒対照	2	10	50	
1群当りの動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態	妊娠後6~15日目に全試験群において、尾の潰瘍、被毛の汚れ、眼の混濁、眼及び鼻の周辺の血様痂皮、眼周辺の発赤、流涙、等の症状が認められ、高用量群の発生率が高い傾向にあった。				
	死亡率	0	0	0	0	
	体重変化	投与期間中(妊娠6~15日目)に体重増加抑制*				
	妊娠動物数	20	23	21	23	
	肉眼的病理検査	右脇腹の小結節(1例)		子宮拡張(非妊娠1例)		
	生殖器重量*(g) (卵巣、子宮、胎児を含む)	60.37	55.99	55.23	46.56 ↓	
	着床所見	黄体数*	16.5	15.2	15.7	16.0
		着床数*	13.8	12.4	12.7	13.3
		生存胎児数*	13.0	12.0	11.8	11.9
		死亡胎児数*	0	0.04	0	0
吸収胚数*		0.9	0.4	0.9	1.3	
胎児動物	体重*(g)	雄	2.67	2.71	2.66	2.11 ↓
		雌	2.53	2.58	2.61	2.03 ↓
	体長*(cm)	雄	3.43	3.44	3.42	3.10 ↓
		雌	3.36	3.37	3.36	3.05 ↓
	性比(雄%)	50.6	52.5	51.6	51.1	
	外表異常					
	骨格異常	化骨遅延	頭蓋骨、胸骨分節、仙椎、骨盤帯の恥骨及び座骨、中手骨、中足骨、四肢指骨等の化骨遅延が、対照群、投与群ともにみられた。			
		変異	過剰肋骨	過剰肋骨	過剰肋骨	過剰肋骨
		発生率(%)	4.8	3.9	1.6	42.7 ↑
		奇形	腰椎、仙椎及び尾椎の欠損(1例)			肋骨、胸骨分節及び第5頸椎以下の椎骨の欠損(1例)
発生率(%)	0.6	0	0	0.4		
内臓異常	変異					
	発生率(%)	17.9	21.0	17.8	5.3	
	奇形				腎臓癒着及び無尾(1例) 臍ヘルニア(1例)	
	発生率(%)	0	0	0	3.3	

↑ ↓ : p<0.05、空欄は異常なし、*平均値

本資料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。

親動物の 10 mg/kg 以上の投与群において、体重増加抑制、生殖器重量の統計学的に有意な減少及び吸収胚数のやや高い傾向が認められた。

また、胎児動物では 50 mg/kg 投与群の体重、体長の統計学的に有意な減少及び化骨遅延を主体とした骨格変異の発生率の有意な増加(胎児の発育遅延のためと考えられる)が認められた。

以上の結果より本剤を妊娠ラットに投与したときの母体における最大無毒性量は 2 mg/kg/日(半分割体 換算 1 mg/kg/日)であった。

最高投与量 50 mg/kg/日では胎児に対して化骨遅延を主体とした骨格変異の発生率の増加が認められたが、これは胎児の発育遅延が原因と考えられる。

10 mg/kg/日(半分割体 換算 5 mg/kg/日)では胎児への影響は認められないものと判断される。

(13) 変異原性

[1] 遺伝子突然変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異試験

(資料 28)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体の純度: (半分割体)

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)及びトリプトファン要求性大腸菌 *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(S-9 mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。溶液が粘稠性のため、5000 µg/plate を最高投与量とした。

尚、陽性対照として以下の化合物を用いた。

省略	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-acrylamide
ENNG	N-Ethy1-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Amino acridine
2-NF	2-Nitro fluorene
2-AA	2-Amino anthracene

試験結果：復帰変異試験成績

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基対置換型			フレームシフト型				
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537	TA1538		
溶媒対照 (DMSO)		—	121 97 (109)	7 3 (5)	21 12 (17)	34 47 (41)	4 4 (4)	17 15 (16)		
検体 (フルバリネート)	10	—	95 120 (108)	7 9 (8)	11 13 (12)	33 30 (32)	5 5 (5)	8 20 (14)		
	50	—	104 90 (97)	5 7 (6)	13 6 (10)	35 24 (30)	4 2 (3)	14 17 (16)		
	100	—	107 83 (95)	5 1 (3)	13 19 (16)	33 26 (30)	2 6 (4)	14 16 (15)		
	500	—	97 86 (92)	6 6 (6)	10 13 (12)	34 18 (26)	6 2 (4)	9 13 (11)		
	1000	—	74 80 (77)	6 5 (6)	8 10 (9)	39 32 (36)	5 5 (5)	7 15 (11)		
	5000	—	78 69 (74)	4 6 (5)	14 7 (11)	24 22 (23)	6 10 (8)	6 11 (9)		
溶媒対照 (DMSO)		+	91 98 (95)	3 5 (4)	18 18 (18)	27 36 (32)	8 5 (7)	25 25 (25)		
検体 (フルバリネート)	10	+	91 114 (103)	4 5 (4)	10 9 (10)	33 32 (33)	5 5 (5)	25 16 (21)		
	50	+	110 112 (111)	4 2 (3)	13 6 (10)	32 26 (29)	6 10 (8)	21 22 (22)		
	100	+	97 128 (113)	3 6 (5)	20 16 (18)	27 22 (25)	6 11 (9)	16 30 (23)		
	500	+	97 113 (105)	5 7 (6)	13 15 (14)	28 31 (30)	6 5 (6)	35 25 (30)		
	1000	+	102 118 (110)	4 3 (4)	11 9 (10)	36 24 (30)	4 5 (5)	29 30 (30)		
	5000	+	85 75 (80)	8 4 (6)	8 10 (9)	21 18 (20)	4 2 (3)	11 19 (15)		
陽性対照	S9 Mixを必要としないもの		名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF	
			$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	10	0.04	0.1	80	2	
			コロニー数/プレート	328 352 (340)	733 764 (749)	354 342 (348)	373 360 (367)	>2000 >2000 (>2000)	180 245 (213)	
	S9 Mixを必要とするもの		S9 Mixの有無	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
				$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.5	2	40	0.5	2	0.5
			+	コロニー数/プレート	427 464 (446)	248 239 (244)	>1000 >1000 (>1000)	226 226 (226)	94 93 (94)	247 266 (257)
				—	コロニー数/プレート	111 80 (96)	9 11 (10)	11 13 (12)	23 36 (30)	7 5 (6)

()内の数値は平均値。

本資料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。

検体は代謝活性化を含め、投与限界である 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度においても、復帰変異コロニー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 AF-2、ENNG、9-AA、2-NF、2-AA では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) L5178Y TK+/-マウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験 (資料 No.29)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体の純度 (半分割体)

試験方法 継代培養した L5178 YTK+/-マウスリンパ腫細胞を用いた。

試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験(表-1)から、本試験の濃度は非活性化法で 0.75 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 、活性化法(S-9mix)で 0.047 $\mu\text{l}/\text{ml}$ までとした。

試験は培養細胞に検体を加え、4時間暴露させ、培養した。

この後、検体を取り出し、培養細胞は誘発された突然変異をイクスプレッションさせるため2日間更に培養を続けた。5~90%の増殖抑制を示す細胞をクローン化し、更に培養を10~12日間続けた後、突然変異株を計測した。

突然変異頻度が対照群の2倍以上を示し、かつ、用量相関が認められた場合陽性とした。

尚、陽性対照としてエチルメタンサルフォネートおよび7、12-ジメチルベンゾ(a)アントラセンを用いた。

表-1. 濃度設定のための細胞毒性試験

	検体濃度 ($\mu\text{l}/\text{ml}$)	懸濁液内増殖 (Total)	対照群比 (%)
-S9	1	1.3	10
	0.5	4.5	36
	0.1	7.9	63
	0.05	8.8	70
	0.01	11.4	91
	0.005	13.5	108
	0.001	12.6	101
	溶媒1	11.9	—
	溶媒2	13.0	—
+S9	1	0.0	0
	0.5	0.0	0
	0.1	1.7	13
	0.05	5.5	43
	0.01	11.3	88
	0.005	11.9	92
	0.001	12.8	99
	溶媒1	12.5	—
	溶媒2	13.2	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験結果 以下の表-2~3の通りである。

表-2 非活性化法

薬物	濃度 ($\mu\text{l}/\text{ml}$)	TFT プレート上 のコロニー数*		生存細胞プレート 上のコロニー 数		突然変 異の頻 度**	誘導突 然変異 頻度 ***	総増殖 率(%)	評価	
		平均	SD	平均	SD					
実験 I	溶媒対照 (DMSO)		43	8	159	5	0.5			
			67	4	204	18	0.5			
	検体 (フルバリネー ト)	0.75	1	0	6	5	0.3	-0.2	0	
		0.56	47	9	117	15	4.8	0.3	22	
		0.42	47	8	131	5	0.7	0.2	28	
		0.32	38	5	162	8	0.5	0.0	54	
		0.24	46	5	162	15	0.6	0.1	61	-
		0.18	43	6	201	16	0.4	-0.1	85	
		0.13	45	5	166	6	0.5	0.0	65	
		0.10	42	8	175	12	0.5	0.0	86	
0.075	51	15	179	19	0.6	0.1	93			
0.056	34	2	129	8	0.5	0.0	37			
実験 II	溶媒対照 (アセトン)		43	2	193	22	0.4			
			67	4	182	19	0.7			
	陽性対照 (エチルメタンスル フォネート)	1	220	13	17	5	25.9	25.3	2	+
		0.5	413	7	88	17	9.4	8.8	25	

* TFT:トリフルオロチミジン

** 10^4 生存細胞中の突然変異の頻度 = $\frac{\text{TFTプレート上のコロニー数}}{\text{生存細胞プレート上のコロニー数}} \times 2$

*** 誘導突然変異頻度 = $\left[\frac{\text{薬物処理培養における}}{\text{突然変異頻度}} \right] - \left[\frac{\text{溶媒対照培養における}}{\text{突然変異頻度}} \right]$

表-3 活性化法

薬物	濃度 ($\mu\text{L}/\text{mL}$)	TFT プレート上のコロニー数*		生存細胞プレート上のコロニー数		突然変異の頻度**	誘導突然変異頻度***	総増殖率(%)	評価	
		平均	SD	平均	SD					
実験 I	溶媒対照 (DMSO)		87	3	207	11	0.8			
			93	3	172	7	1.1			
	検体 (フルバリネート)	0.047	84	12	108	15	1.6	0.6	8	
		0.036	74	13	147	6	1.0	0.0	13	
		0.027	73	11	149	15	1.0	0.0	22	
		0.020	74	1	164	25	0.9	-0.1	37	
		0.015	59	6	133	7	0.9	-0.1	25	-
		0.011	91	8	204	14	0.9	-0.1	80	
		0.0084	75	1	204	6	0.7	-0.3	97	
		0.0063	85	10	180	14	0.9	-0.1	70	
		0.0048	81	6	213	6	0.8	-0.2	101	
0.0036	85	6	175	11	1.0	0.0	92			
実験 II	溶媒対照 (アセトン)		65	5	194	4	0.7			
			68	18	211	10	0.6			
	陽性対照 (7.12-ジメチルベン ゾ(a)アントラセン)	7.5	****		****					
		5.0	321	21	110	13	5.8	5.1	12	+

* TFT:トリフルオロチミジン

** 10^4 生存細胞中の突然変異の頻度 = $\frac{\text{TFTプレート上のコロニー数}}{\text{生存細胞プレート上のコロニー数}} \times 2$

*** 誘導突然変異頻度 = $\left[\frac{\text{薬物処理培養における}}{\text{突然変異頻度}} \right] - \left[\frac{\text{溶媒対照培養における}}{\text{突然変異頻度}} \right]$

**** クローンに対して毒性が高すぎたため、コロニー数を計測できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

検体投与群は細胞毒性を示したレベルを含め、突然変異株の発現頻度において濃度と相関した増加、または対照群と比して有意な増加はなかった。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンサルフォネート(非活性化法)及び 7, 12-ジメチルベンゾ(a)アントラセン(活性化法)では顕著な突然変異株の発現が認められた。

以上の結果から、本検体における L5178 YTK+/-マウスリンパ腫細胞を用いた変異原性は陰性であると判断される。

[2] 染色体異常誘発性

1) チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験 (資料 30)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体の純度: (半分割体)

試験方法: チャイニーズハムスターの継代培養した CHL 細胞を用いた。

試験前に濃度設定のために実施した増殖抑制試験において、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 以上で検体の著しい析出がみられ、 $3.3 \times 10^{-4} \text{M}$ 以下の濃度においては著しい増殖抑制は認められなかった。以上の結果から、本試験の濃度は非活性化法、活性化法(S-9mix)ともに $3.3 \times 10^{-8} \text{M}$ から $3.3 \times 10^{-4} \text{M}$ までの 5 濃度とした。各濃度で 100 個(50 個/プレート×2)の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、交換、多動原体、環、断片、細粉化、その他に分類し計測した。

異常を有する細胞の出現頻度は 5%未満を陰性、10%以上を陽性とした。

尚、陽性対照としてマイトマイシン C およびベンゾ(a)ピレンを用いた。

試験結果:

以下の表-1~4 の通りである。

表-1	非活性化法	標本作製時間	24 時間
表-2	非活性化法	標本作製時間	48 時間
表-3	活性化法	標本作製時間	9 時間
表-4	活性化法	標本作製時間	18 時間

表-1(非活性化法、標本作製時間:24時間)

薬物	濃度 (M)	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
		異常分裂像	ギャップのみを有する分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	0	0	0	3.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体 (フルバリネート)	3.3 × 10 ⁻⁴	0	0	2.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.0 × 10 ⁻⁴	0	0	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3.3 × 10 ⁻⁵	0	0	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	4.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.0 × 10 ⁻⁵	0	0	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3.3 × 10 ⁻⁶	0	0	2.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
"	0	0	1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
陽性対照 (Mitomycin C)	6 × 10 ⁻⁷	66	2	1.0	5	38	24	0	1	0	2	3	0	1	+	
	"	72	6	1.0	9	40	21	0	1	0	3	3	0	0		
無処理	0	0	0	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	0	0	0	3.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

表-2(活性化法、標本作製時間:48時間)

薬物	濃度 (M)	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
		異常分裂像	ギャップのみを有する分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	0	0	0	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
検体 (フルバリネート)	3.3 × 10 ⁻⁴	0	0	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	1.0 × 10 ⁻⁴	0	0	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	3.3 × 10 ⁻⁵	2	2	1.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	1.0 × 10 ⁻⁵	0	0	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
3.3 × 10 ⁻⁶	0	0	1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
"	0	0	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
陽性対照 (Mitomycin C)	6 × 10 ⁻⁷	82	8	1.1	19	38	27	3	1	1	12	5	5	0	+	
	"	76	6	1.5	12	87	24	2	0	0	3	6	1	1	+	
無処理	0	0	0	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	0	0	0	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—

表-3(活性化法、標本作製時間:9時間)

薬物	濃度 (M)	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
		異常分裂像	ギャップのみを有する分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	0	0	0	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
検体 (フルバリネート)	3.3 × 10 ⁻⁴	0	0	4.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	4.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	1.0 × 10 ⁻⁴	0	0	4.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	6.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	3.3 × 10 ⁻⁵	0	0	6.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	1.0 × 10 ⁻⁵	2	2	5.4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	"	0	0	4.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
3.3 × 10 ⁻⁶	0	0	5.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
"	0	0	6.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
陽性対照 (ベンゾ(a)ピレン)	1.5 × 10 ⁻⁴	40	8	1.9	5	6	11	0	0	1	2	3	0	0	0	+
	"	52	6	2.4	7	4	17	1	0	1	2	8	0	0	0	+
無処理	0	0	0	2.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	0	2	2	2.1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—

表-4(活性化法、標本作製時間:18時間)

薬物	濃度 (M)	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
		異常分裂像	ギャップのみを有する分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	0	0	0	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体 (フルバリネート)	3.3 × 10 ⁻⁴	0	0	3.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	3.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.0 × 10 ⁻⁴	2	2	3.7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	3.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3.3 × 10 ⁻⁵	2	2	5.7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	2	2	2.9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1.0 × 10 ⁻⁵	0	0	5.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	"	0	0	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3.3 × 10 ⁻⁶	0	0	4.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
"	0	0	3.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
陽性対照 (ベンゾ(a)ピレン)	1.5 × 10 ⁻⁴	54	0	0.8	10	12	38	0	0	1	4	1	0	0	0	+
	"	48	2	1.2	4	22	23	0	0	1	2	6	0	0	0	
無処理	0	0	0	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	0	0	0	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体投与群は、細胞毒性を示した濃度を含め、染色体異常の発現頻度において濃度と相関した増加はなく、代謝活性化も含め、発現頻度は5%以下であった。

一方、陽性対照として用いた Mitomycin C、及びベンゾ(a)ピレンではいずれも顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果より本検体におけるチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

2) *in vivo*染色体異常誘発性

ラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験

(資料 84)

試験機関

報告書作成年 1983 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験方法 : 各群雌雄 5 匹の Sprague-Dawley 系 (SD) ラット (6~8 週齢) に、急性投与では 30、100 および 300 mg/kg の投与量で単回経口投与を、亜慢性投与では 8、27 および 81 mg/kg/日 で 5 日間反復経口投与を行った。検体はコーン油に懸濁して用いた。

急性投与では、投与後 6、24 および 48 時間に動物を屠殺し、亜慢性投与では、最終投与後 6 時間に屠殺した。屠殺 2~4 時間前にコルヒチンを腹腔内投与して細胞分裂を分裂中期で停止し、屠殺後、直ちに大腿骨骨髓を採取した。

スライド標本は各動物から少なくとも 3 枚作製した。各動物について最低 50 個の分裂中期像を観察し、染色体および染色分体のギャップ、切断、断片、構造転位および数的異常を検査した。

陽性対照として Triethylenemelamine (TEM) を用い、腹腔内投与した (投与後 24 時間の観察のみ)。

用量設定根拠 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結果 : 結果を次頁の表に示した。雌雄による違いがみられなかったため、表には雌雄の値を合算して示した。投与量、投与方法に関らず、溶媒対照群と比較して染色体異常の発生率および細胞当たりの染色体異常数に有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いたTEM投与では、細胞当たり平均1.2個の染色体異常を誘発し、全観察細胞の18%に1個以上の染色体異常がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は *in vivo* において染色体異常誘発性を有しないと判断された。

急性投与での *in vivo* 染色体異常試験結果

薬剤	濃度 ¹ (mg/kg)	処理 時間 (時間)	総細胞数			異常総数				
			観察数	異常数 ²	異常率 ² (%)	ギャップ	切断 ³	構造 転位 ⁴	重度損 傷細胞 の異常 ⁵	細胞 当たりの 異常数 ²
溶媒対照 (コーン油)	—	6	500	0	0	0	0	0	0	0
検 体	30		500	0	0	1	0	0	0	0
	100 300		500	1 1	0.2 0.2	2 3	1 1	0 0	0 0	0.002 0.002
溶媒対照 (コーン油)	—	24	500	0	0	2	0	0	0	0
検 体	30		500	0	0	0	0	1	1	0
	100 300		500	1 1	0.2 0.2	4 3	1 1	1 1	1 1	0.002 0.002
陽性対照 (TEM)	0.5	500	90	18.0*	36	81	90	480	1.192	
溶媒対照 (コーン油)	—	48	500	0	0	3	0	0	0	0
検 体	30		500	0	0	1	0	1	1	0
	100 300		500	1 0	0.2 0	1 2	1 0	1 0	1 0	0.002 0

1: 雌雄ラットを含む。

2: ギャップを除く。*: P<0.05、カイニ乗検定

3: 染色体および染色分体の切断、断片を含む。

4: 交換、2 動原体、リングを含む。

5: 10 個以上の異常を含む細胞を 10 としてカウントした。

5 日間亜慢性投与での *in vivo* 染色体異常試験結果

薬剤	濃度 ¹ (mg/kg)	処理 時間 (時間)	総細胞数			異常総数				
			観察数	異常数 ²	異常率 ² (%)	ギャップ	切断 ³	構造 転位 ⁴	重度損 傷細胞 の異常 ⁵	細胞 当たりの 異常数 ²
溶媒対照 (コーン油)	—	6	500	0	0	1	0	0	0	0
検 体	8		500	0	0	2	0	0	0	0
	27 81		500	0 0	0 0	1 4	0 0	0 0	0 0	0 0

1: 雌雄ラットを含む。

2: ギャップを除く。

3: 染色体および染色分体の切断、断片を含む。

4: 交換、2 動原体、リングを含む。

5: 10 個以上の異常を含む細胞を 10 としてカウントした。

[3] DNA 損傷誘発性

1) 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 28)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体の純度: (半分割体)

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)及び欠損株(M-45)を用い、DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。溶液が粘稠性のため、試験実施可能な 10000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ を最高投与量とした。

試験結果:

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止帯の径(mm)		差 (mm)	評価
		M-45	H-17		
対照(DMSO)		0	0	0	—
検体 (フルバリネート)	100	0	0	0	—
	200	0	0	0	
	500	0	0	0	
	1000	0	0	0	
	2000	0	0	0	
	5000	0	0	0	
	10000	0	0	0	
陰性対照(Kanamycin)	10	6	5.5	0.5	—
陽性対照(MitomycinC)	0.1	9	1	8	+

検体投与群では投与限界である 10000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照群の Mitomycin C では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より本検体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

2) ラットの初代培養肝細胞における不定期 DNA 合成

(資料 31)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体の純度: (半分割体)

試験方法: 成熟ラットの初代培養肝細胞(HPC)を用いた。試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性についての試験から、本試験の濃度は 5.0 nL/ml から 500 nL/ml までの 5 段階とした。

試験は平板当り 5×10^5 個の HPC を接種し、2 時間後に DMSO に溶解した検体を処理した。18 時間経過後、不定期 DNA 合成の誘発性について正味核粒子数(総核粒子数-核外粒子数)を計測することにより判定した。

正味核粒子数が対照より 5 個高かつ用量相関が認められた場合を陽性とした。なお、陽性対照として 2-AAF をエチルアルコールに溶解して用いた。

試験結果:

薬物	濃度 (nL/ml)	RSI 注 (%)	スライド数	計測した 核数	核当りの正味 核粒子数 ±SD	細胞致 死率 (%)	評価
溶媒対照 (DMSO)		100.0	3	75	-0.1 2.1	0	
検体 (フルバリネート)	500	35.6	3	75	1.1 2.7	64.4	-
	100	60.9	3	75	0.4 4.9	39.1	
	50	66.7	3	75	-0.1 2.2	33.3	
	10	75.3	3	75	-0.2 2.1	24.7	
	5	89.1	3	75	0.6 1.7	10.9	
陽性対照 (2-AAF)	μg/ml						+
	20	26.1	3	75	42.6 9.7	73.9	
	2	41.5	3	75	37.8 10.3	58.5	
エチルアルコール		100.0	3	75	0.0 2.2	0	
無処理		98.85	3	75	0.0 2.0	1.2	

$$\text{注) RSI(相対生存率)} = \frac{\text{検体処理培養における生存細胞数}}{\text{溶媒対照における生存細胞数}} \times 100$$

検体投与群では、溶解限界である 500 nL/ml においても正味核粒子数が有意に増加することはなかった。一方、陽性対照の 2-アセチルアミノフルオレン(2-AAF)では明らかに正味核粒子数の増加があり、不定期 DNA 合成の誘発性が認められた。

以上の結果から本検体は不定期 DNA 合成の誘発性がないものと判断される。

3) チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた
in vitro 姉妹染色分体交換試験

(資料 32)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体の純度: (半分割体)

試験方法: 継代培養したチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた。

試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験から、本試験の濃度は活性化法(S-9mix)、非活性化法ともに 250 nL/ml から 2000 nL/ml の 4 濃度とした。

試験は卵巣細胞に検体を加え、所定時間暴露させた後、BrdUrd の存在下で培養を行った。コルセミドを加え細胞分裂を分裂中期で停止させ姉妹染色分体交換(SCE)誘発数を計測した。少なくとも 2 つの処理濃度における SCE 数が陰性対照または溶媒対照での SCE 数の 2 倍以上を示した場合、陽性とした。尚、陽性対照として、トリメチレンメラミンおよびシクロフォスファミドを用いた。

試験結果: 次頁の表-1~2 の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表-1 非活性化法

薬物	濃度 (nℓ/ml)	染色体数 (A)	SCE 数 (B)	(B)/(A)	細胞当りの SCE 数		RCV* (%)	評価
					平均	SD		
溶媒対照 (DMSO)		475	279	0.59	11.16	3.44	100	
		475	296	0.62	11.84	3.40		
検体 (フルバリネー ト)	2000	475	369	0.78	14.76	4.00	67.5	-
		473	365	0.77	14.60	3.19		
	1000	469	352	0.75	14.08	3.43	64.6	
		475	353	0.74	14.12	4.50		
	500	473	341	0.72	13.64	3.39	83.5	
		474	296	0.62	11.84	3.18		
	250	474	345	0.73	13.80	3.65	74.3	
		474	339	0.72	13.56	3.12		
陰性対照 (培地・細胞)		474	265	0.56	10.60	3.00	100	
		475	283	0.60	11.32	2.90		
陽性対照 (トリエチレンメ ラミン)	0.025 μg/ml	474	1084	2.28	43.36	6.45	107	+
		475	1055	2.22	42.20	6.23		

* RCV(相対細胞生存率) = $\frac{\text{薬物処理フラスコ中の細胞数}}{\text{溶媒フラスコ中の細胞数}} \times 100$

表-2 活性化法

薬物	濃度 (nℓ/ml)	染色体数 (A)	SCE 数 (B)	(B)/(A)	細胞当りの SCE 数		RCV* (%)	評価
					平均	SD		
溶媒対照 (DMSO)		475	257	0.54	10.28	3.27	100	
		473	286	0.60	11.44	3.55		
検体 (フルバリネート)	2000	473	330	0.70	13.20	3.43	104.4	-
		474	335	0.71	14.40	3.77		
	1000	471	312	0.66	12.48	3.54	92.6	
		472	317	0.67	12.68	3.20		
	500	474	351	0.74	14.04	3.66	106.2	
		474	321	0.68	12.84	3.41		
	250	471	314	0.67	12.56	4.66	108.7	
		475	330	0.69	13.20	3.34		
陰性対照 (培地・細胞)		475	300	0.63	12.00	2.81	100	
		475	299	0.63	11.96	3.55		
陽性対照 (シクロフオスファミド)	2.5μg/ml	476	1266	2.66	50.64	7.75	80.1	+
		473	1220	2.58	48.80	9.65		

$$* \text{RCV(相対細胞生存率)} = \frac{\text{薬物処理フラスコ中の細胞数}}{\text{溶媒フラスコ中の細胞数}} \times 100$$

検体投与群は溶解限界である 2000 nℓ/ml を含め姉妹染色分体交換誘発数において濃度と相関したまたは対照群と比して有意な増加はなかった。

一方、陽性対照として用いたトリエチレンメラミン(非活性化法)及びシクロフスファミド(活性化法)では顕著な姉妹染色分体交換の誘発数の増加が認められた。

以上の結果から、本検体におけるチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換誘発性は陰性であると判断される。