

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性

(資料 T-26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験動物: F-344 系ラット、1 群雌雄 10 匹(主試験)、同各 5 匹(回復試験)  
投与開始時 5~6 週齢(体重 雄 94~117 g、雌 90~114 g)

試験期間: 投与開始後 13 週間+4 週間回復期間(対照群および最高用量群のみ)  
(投与: 1988 年 8 月 19 日~1988 年 11 月 18 日)

試験方法: 検体を 0、10、100 および 400 ppm の濃度で飼料中に混入させ、13 週間にわたって自由摂取させた(主試験)。対照群および 400 ppm 群の雌雄各 5 匹についてのみ、13 週間の投与終了後さらに 4 週間検体を含まない基礎飼料のみを与えた(回復試験)。なお、検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化はみられなかった。

採血時に死亡した 100 ppm 群の雌 2 匹以外死亡はなかった。

体重変化: 投与期間および回復期間を通じて週 1 回全生存動物の体重を測定した。各群の投与期間中および回復期間の体重増加量を次表に示す。

性別		雄				雌			
		0	10	100	400	0	10	100	400
体重 増加量 (g)	投与期間 (13 週)	243	240	237	↓181	96	92	91	↓70
	回復期間 (4 週)	14	—	—	↑28	0	—	—	↑7

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

400 ppm 群の雌雄では 13 週時の体重に低下がみられた(対照群と比較して雄で 82%、雌で 85%、有意差検定未実施)。同群雌雄では対照群に比べ投与期間を通じて顕著な増加抑制がみられたが、回復期間の体重増加量は対照群を上回る増加量がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率(飼料要求率、摂餌量/体重増加量×100)を算出した。

摂餌量は、投与期間中では対照群に比べて 400ppm 群の雄で、回復期間では 400ppm 群の雌雄でわずかに低い値がみられた。

400ppm 群の雌雄の食餌効率について、対照群の値に比べ投与期間中で高い値が、回復期間中で低い値がみられた。

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	10	100	400	0	10	100	400
摂餌量	投与期間(13週)	100	102	101	94	100	99	99	101
	回復期間(4週)	100	—	—	92	100	—	—	86
食餌効率	投与期間(13週)	100	105	105	126	100	104	106	140
	回復期間(4週)	100	—	—	45	—*	—	—	—*

対照群を 100 とした場合の割合で示す。 統計処理実施せず

\* 計算不能

摂水量； 全動物の摂水量を 3 日に 1 回測定した。

投与期間においては、400ppm 群の雌雄および 100ppm 群の雌の値が対照群に比べて低く、回復期間においてもごくわずかに低かった。摂水量の低値は、対照群と比較して体格(体重)が小さいことに起因すると考えられた。

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	10	100	400	0	10	100	400
投与期間(13週)		100	95	95	81	100	94	88	76
回復期間(4週)		100	—	—	94	100	—	—	87

対照群を 100 とした場合の割合で示す。 統計処理実施せず

検体摂取量； 摂餌量および投与濃度から算出した投与期間中の 1 日あたりの平均検体摂取量は次のとおりである。

投与群(ppm)		10	100	400
平均検体摂取量* (mg/kg/日)	雄	0.69	6.81	29.00
	雌	0.72	7.27	31.55

\* 申請者注: 週毎の検体摂取量より、申請者が算出した。

血液学的検査； 投与後 13 週時に全動物、また回復期間の第 4 週時に回復群(対照群および 400 ppm 群)の全動物を検査の対象とした。一晚絶食させたラットの後部眼窩静脈叢から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

白血球百分比、血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)および平均赤血球色素濃度(MCHC)を算出した。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別		雄			雌		
		10	100	400	10	100	400
投与群(ppm)							
ヘマトクリット値	13 週						↓98
ヘモグロビン濃度	13 週						↓97
赤血球数	13 週						↑ 103
	回復	—	—		—	—	↑ 103
MCHC	13 週	↑103					
MCV	13 週						↓95
	回復	—	—	↑104	—	—	↓95
MCH	13 週						↓95
白血球数	13 週			↓76		↑127	
白血球 百分比	好中球 13 週			↓ 56			
	リンパ球 13 週			↓84		↑128	
血小板数	13 週			↓ 89			↓93

Student t 検定; ↑ ↓ :P<0.05、↑↓ :P<0.01、↑↓↓ :P<0.001

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

空欄:統計学的に有意な変化なし。

—:データなし。

投与後 13 週時では、400 ppm 群において血小板数の低下が雌雄で、赤血球数の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、MCV および MCH の低下が雌でみられた。また、400 ppm 群の雄で白血球数の低下がみられた。これらの変化については、検体投与に起因した変化と考えられた。その他の項目でみられた統計学的有意差は、用量相関性がないことから偶発的と考えられた。

回復期間終了時では、400 ppm 群の雌で赤血球数の増加および MCV の低下が依然としてみられたものの、関連する指標に変化がみられないことから毒性学的に意味のない変化と考えられた。400 ppm 群の雄で MCV が増加したが、雌とは逆の反応であった。投与期間中にみられたその他の変化は、全て消失した。

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、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ GT およびオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)の活性、ならびに尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、リン脂質、中性脂肪、総コレステロール、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムおよびリンの濃度を測定した。また、電気泳動法により蛋白質分画も調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌			
投与群(ppm)		10	100	400	10	100	400	
アルカリフォスファターゼ	13週			↑127		↑163	↑343	
GOT	13週			↓86	↑126	↓79	↓81	
GPT	13週		↓77	↓64	↑132			
	回復	—	—	↓78	—	—	↓86	
γ-GT	13週	1*	1*	↑2*			↑250	
OCT	13週			↑126				
尿素窒素	13週			↑116			↑116	
クレアチニン	13週	↑117					↓83	
グルコース	13週		↓90			↑111	↑114	
総ビリルビン	13週	↑150		↓100		↑150		
中性脂肪	13週		↓76	↓67	↓67	↓80	↓46	
リン脂質	13週	↑109	↑112	↑125			↓94	
総コレステロール	13週		↑123	↑125				
総蛋白	13週		↑104	↑104	↑103	↑109	↑107	
	回復	—	—		—	—	↓97	
蛋白質分画	アルブミン	13週		↑116	↑124	↑105	↑119	↑124
		回復	—	—	↑103	—	—	
	α-グロブリン	13週			↓90			↓88
		回復	—	—		—	—	↑110
	α <sub>2</sub> -グロブリン	13週	↓80	↓80				↓100
		回復	—	—		—	—	↓87
	β-グロブリン	13週	↓93	↓86	↓71		↓79	↓64
		回復	—	—		—	—	↓87
A/G比	13週		↑123	↑154		↑131	↑150	
ナトリウム	13週	↓100		↓99			↓99	
	回復	—	—		—	—	↑101	
カリウム	13週		↑106	↑109			↑106	
塩素	13週	↓98	↓99		↑102	↑101	↑101	
カルシウム	13週		↑104			↑100	↑100	
	回復	—	—		—	—	↓97	
リン	13週	↑109	↑109	↑109			↑115	

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の平均値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし。

\*: 対照群の値が0のため実数で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を表に示す。

投与後 13 週時にみられた 400 ppm 群雌雄のアルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ GT、尿素窒素、中性脂肪、リン脂質、総蛋白、アルブミン、 $\alpha$ -グロブリン、 $\beta$ -グロブリン、A/G 比、カリウムおよびリンならびに 400 ppm 群の雄総コレステロールの変化については全て検体投与に起因すると考えられた。しかし、中性脂肪、リン脂質および総コレステロールについては、病理組織学的に認められた肝臓の脂肪性変化と一致せず、総コレステロールは雄のみでの所見、中性脂肪では雌雄の所見が一致しなかった。総蛋白、アルブミン、 $\alpha$ -グロブリン、 $\beta$ -グロブリンおよび A/G 比は肝細胞肥大との関連性が示唆されたが、病理所見としての肝細胞肥大は 400 ppm 群雌のみであった。また、100 および 400 ppm 群で腎臓への影響を疑わせる血液生化学指標に変化(アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ GT、尿素窒素、カリウムおよびリンの増加)がみられ、腎臓重量の対体重比に増加がみられたが、病理組織学的に変化はみられなかった。その他の変化については用量相関性がないこと、または雌雄で同様の変化がみられなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

回復期間 4 週時の検査では統計学的に有意な変化もみられたが、回復又は回復傾向がみられることから毒性学的に意義のない変化と考えられた。

尿検査: 投与後 12 週時に全動物、また回復期間の第 4 週時に回復群(対照群および 400 ppm 群)の全動物を対象として絶食および絶水下で採尿し、外観、量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノ、硝酸塩および潜血を検査した。また、沈渣を鏡検した。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別		雄			雌		
		10	100	400	10	100	400
量	12 週	↑ 125					
	回復	—	—	↓ 97	—	—	
pH	12 週			↓95			↓97
	回復	—	—	↓ 97	—	—	
比重	12 週			↑ 100			↑101

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし。

投与後 12 週時では、400 ppm 群の雌雄で pH の低下および比重の増加がみられ、回復期間の第 4 週でも 400 ppm 群の雄で pH の低下がみられた。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。

その他の変化には、毒性学的意義がないと考えられた。

眼科学的検査: 投与開始前および投与後 13 週時に対照群および 400 ppm 群の全動物を対象として検査した。

400 ppm 群の全動物に、検体投与に起因した変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

臓器重量： 投与後 13 週時に主試験群の全動物、また回復期間終了時に回復群(対照群および 400 ppm 群)の全動物を対象として、副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精のう、脾臓、精巣、胸腺および甲状腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与後 13 週では、100 および 400 ppm 群の雌雄で肝臓の重量および対体重比の増加、10 ppm 群の雌雄で肝臓重量の対体重比の増加がみられた。これらの変化のうち病理所見として肝細胞肥大がみられたのは 400 ppm 群雌のみであった。100 および 400 ppm 群の雌雄で腎臓重量の対体重比が増加したが、病理組織学的変化を伴うものではなかった。心臓重量の対体重比の増加が 100 および 400 ppm 群の雄、400 ppm 群の雌でみられ、また重量増加が 100 ppm 群の雄でみられた。しかし、心臓でみられた変化は重量増加については用量相関性がないこと、また対体重比の増加については 100ppm 群の体重は対照群と同等であったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。400 ppm 群でみられた下垂体重量(雌)および対体重比(雌)の低下は、雄では観察されない変化であった。また、同群では脾臓重量(雌雄)および対体重比(雌)の低下、胸腺重量(雌雄)および対体重比(雌)の低下、ならびに肺重量(雌)の低下および対体重比(雄)の増加がみられ毒性学的意義は不明だが、病理所見を伴う変化ではなかった。その他の変化は、各群の体重差を反映した変化と考えられた。

回復期間終了時では、400 ppm 群の雌雄で肝臓重量の対体重比の増加が、また、400 ppm 群の雌で腎臓重量の対体重比の増加がみられたが、重量については対照群と同程度であることから体重の群間差を反映したものであった。したがって、上記以外の 13 週間投与後に認められたその他の変化は偶発的と考えられた。

性 別		雄			雌		
投与群(ppm)		10	100	400	10	100	400
体重	13 週			↓83			↓86
	回復	—	—	↓ 85	—	—	↓87
脳	13 週 重量			↓ 96			↓97
	13 週 対体重比			↑116			↑112
	回復 対体重比	—	—	↑118	—	—	↑112
下垂体	13 週 重量						↓63
	13 週 対体重比						↓ 69
副腎	13 週 重量						↓77
	13 週 対体重比			↑126			
精巣上体	13 週 対体重比			↑117	—	—	—
	回復 対体重比	—	—	↑119	—	—	—
心臓	13 週 重量		↑ 110				
	13 週 対体重比		↑110	↑112			↑111
	回復 対体重比	—	—	↑112	—	—	
腎臓	13 週 重量		↑112				
	13 週 対体重比		↑112	↑119		↑108	↑122
	回復 重量	—	—	↓ 86	—	—	
	回復 対体重比	—	—		—	—	↑116



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		10	100	400	10	100	400
体重	13週			↓83			↓86
	回復	—	—	↓85	—	—	↓87
肝臓	13週 重量		↑136	↑124		↑167	↑186
	13週 対体重比	↑111	↑136	↑148	↑119	↑174	↑215
	回復 対体重比	—	—	↑117	—	—	↑119
肺	13週 重量						↓82
	13週 対体重比			↑118			
	回復 重量	—	—	↓85	—	—	
卵巣	回復 対体重比	—	—	—	—	—	↑141
脾臓	回復 重量	—	—	↓71	—	—	
前立腺	回復 対体重比	—	—	↑151	—	—	—
脾臓	13週 重量			↓82			↓80
	13週 対体重比						↓94
	回復 重量	—	—	↓88	—	—	
精巣	13週 対体重比			↑122	—	—	—
	回復 対体重比	—	—	↑115	—	—	—
胸腺	13週 重量	—		↓79			↓69
	13週 対体重比						↓80
甲状腺	回復 対体重比	—	—		—	—	↑163

Dunnett 検定; ↑ ↓ :P<0.05, ↑↓ :P<0.01

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

空欄:統計学的に有意な変化なし。

—:データなし。

肉眼病理検査: 投与後 13 週に主試験群の全動物、回復期間終了時に回復群(対照群および 400 ppm 群)の全動物および途中死亡動物を対象として検査を行った。

いずれの動物にも検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査: 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として重量測定臓器を含め動脈(大動脈弓)、盲腸、結腸、十二指腸、眼(視神経を含む)、大腿骨(膝関節を含む)、回腸、空腸、リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺、食道、直腸、坐骨神経、胃(前胃、腺胃)、膀胱、子宮および肉眼的病変部について、病理標本を作製し、鏡検した。

主要な病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

病変	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	10	100	400	0	10	100	400
[肝臓]	小葉中心性	13週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10
	肝細胞肥大	回復	0/5	—	—	0/5	0/5	—	—	0/5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病変	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	10	100	400	0	10	100	400
[腎臓]	皮質領域石	13週	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	8/10	10/10
	灰沈着	回復	4/5	—	—	5/5	5/5	—	—	5/5
	近位尿細管	13週	5/10	3/10	2/10	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	好塩基性変化	回復	2/5	—	—	3/5	1/5	—	—	0/5
[肺]	血管石灰沈着	13週	1/10	1/10	1/10	3/10	2/10	3/10	3/10	0/10
		回復	4/5	—	—	3/5	1/5	—	—	1/5
	間質性肺炎	13週	6/10	2/10	3/10	3/10	6/10	4/10	4/10	4/10
		回復	2/5	—	—	3/5	3/5	—	—	2/5

Fisher 直接確率法、—:データなし。

表中の数値は、陽性動物数/検査動物数を表わす。

投与後 13 週時の検査動物の肝臓において、軽度の小葉中心性肝細胞肥大 (periacinar hepatocytic hypertrophy) が 400 ppm 群の雌で 10 例中 4 例にみられた。この発生率は対照群に比べて統計学上有意ではなかったが、生物学的意義のある変化と考えられる。同様の変化は雄ではみられず、また、回復期間終了時の 400 ppm 群の雌雄でもみられなかった。その他の所見はいずれも同週齢のラットでしばしばみられる変化であるため、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

以上より、投与期間中の所見として、100 および 400 ppm 群の雌雄の総蛋白および A/G 比の増加は、肝臓重量の増加および雌でみられた肝細胞の肥大と関連する変化と考えられた。また、回復期間終了時の検査においても、400 ppm 群の雌雄では肝臓重量の対体重比の増加が依然みられた。しかし、投与期間終了時にはアルカリフォスファターゼ活性が 400 ppm 群の雄、ならびに 100 および 400 ppm 群の雌で増加したが、この血中逸脱酵素は肝臓由来のみとは限らないため、検体の肝毒性を示しているとは断定できない。また、中性脂肪、リン脂質およびコレステロールの変化も、肝臓における脂肪変性のような病理組織学的変化を伴っていないことから、100 および 400 ppm 群でみられたこれらの変化は、検体の肝臓に対する毒性影響を示すものではなく、適応性の変化であると考察された。

100 および 400 ppm 群で腎臓への影響を疑わせる血液生化学パラメーターの変化(アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -GT、尿素窒素、カリウムおよびリンの増加)および腎臓重量の対体重比の増加がみられたものの、病理組織学的変化がみられなかった。また、これらの変化には可逆性がみられた。

血液生化学指標の変化は 10 ppm 群でも認められたが、雌雄で一致しないか、用量相関性のない変化であった。

回復期間終了時の検査においては、投与期間中にみられたその他の変化は消失したか、又は毒性的意義がない変化と考察された。

以上のことから、本検体の 3 カ月間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験において 400 ppm 群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。また、10、100 および 400 ppm 群の雌雄で血液生化学的变化を伴う肝臓重量の増加を主な特徴とする肝臓の適応性変化がみられたが、病理組織学的変化を伴うのは 400 ppm 群雌のみであった。したがって、本試験において無作用量は求められなかったが、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 6.81 mg/kg/日、雌 7.27 mg/kg/日) であると判断された。

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。

2) マウスにおける 90 日間反復経口投与毒性

(資料 T-27)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年:1991 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 12 匹(主試験)、同各 8 匹(回復試験)  
投与開始時 4~5 週齢(体重 雄 22~29 g、雌 18~24 g)

試験期間: 投与開始後 13 週間+4 週間回復期間(対照群および最高用量群のみ)

試験方法: 検体を 0、30、300 および 1200 ppm の濃度で飼料中に混入させ、13 週間にわたって自由摂取させた(主試験)。対照群および 1200 ppm 群の雌雄各 8 匹についてのみ、13 週間の投与終了後さらに 4 週間、検体を含まない基礎飼料のみを与えた(回復試験)。なお、検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化はみられなかった。

採血時に死亡した雄 12 匹(0、30、300、1200 ppm 群で各々3、1、1、7 匹)および雌 4 匹(0、30、300、1200 ppm 群で各々1、1、0、2 匹)以外死亡はなかった。

体重変化: 投与期間および回復期間を通じて週 1 回全生存動物の体重を測定した。

1200 ppm 群の平均体重は対照群と比較して雄で 94%、雌で 96%であった(統計処理未実施)。同群雌雄では対照群に比べて投与期間を通じて増加抑制がみられたが、回復期間では対照群の値を上回る増加が雄でみられた。他の投与群では対照群と同程度の体重変化がみられた。

性別		雄				雌			
		0	30	300	1200	0	30	300	1200
体重 増加量 (g)	投与期間 (13 週)	13.1	13.3	14.2	↓11.0	7.1	7.5	7.5	6.2
	回復期間 (4 週)	1.3	—	—	2.3	-0.4	—	—	0.4

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率(摂餌量/体重増加量×100)を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与期間において、300および1200 ppm 群の雌雄の摂餌量が対照群の値に比べ低かったが、回復期間においては1200 ppm 群の摂餌量は対照群と同程度であった。食餌効率については、投与群と対照群の間で毒性学上意義のある差異はみられなかった。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		30	300	1200	30	300	1200
総摂餌量 (対照群に対する%)	投与期間(13週)	100	94	93	102	97	91
	回復期間(4週)	—	—	102	—	—	105

統計処理未実施

摂水量： 全動物の摂水量を3日に1回測定した。

投与期間においては、雄の300および1200 ppm 群、雌の全投与群の値が対照群に比べ低かった。回復期間では1200 ppm 群の雌雄の値が対照群に比べ高かった。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	30	300	1200	0	30	300	1200
平均摂水量 (mL/匹/日)	投与期間 (13週)	5.1	5.2	4.5	4.2	5.4	4.6	4.0	3.8
	回復期間 (4週)	6.7	—	—	8.2	6.2	—	—	7.6

統計処理未実施

検体摂取量： 摂餌量および投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は次のとおりである。

投与群 (ppm)		30	300	1200
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.39	40.87	175.7
	雌	5.77	56.20	211.0

血液学的検査： 投与後12週時に全動物、また回復期間の第3週時に回復群(対照群と1200 ppm 群)の全動物を検査の対象とした。

一晚絶食させたマウスの後部眼窩静脈叢から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を表に示す。

投与後12週時には、1200 ppm 群の雌で白血球数、好中球数およびリンパ球数の増加がみられ、回復期間の第3週時においてもこれらの変化がごくわずかながらみられた。しかし、本変化の毒性学的意義は不明であった。また、同群雄でヘモグロビン濃度、MCHCの低下、雌でMCV、MCHの低下がみられたが、赤血球数、ヘマトクリット値に変化を伴わないものであった。MCHCには明確な用量相関性がなかった。そ

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。

他の変化はわずかであり、片性のみの変化および／または用量相関性を伴わない変化であったため毒性学的意義はないと考えられた。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		30	300	1200	30	300	1200
ヘマトクリット値	12 週	↑ 105					
ヘモグロビン濃度	12 週		↓ 97	↓ 97			
MCV	12 週						↓ 98
MCH	12 週					↓ 100	↓ 100
MCHC	12 週	↓ 97	↓ 97	↓ 97			
白血球数	12 週	↓ 61	↓ 73				↑ 175
白血球 百分比	好中球	12 週	↓ 65				↑ 150
		回復	—	—	—	—	↑ 200
	リンパ球	12 週	↓ 60				↑ 185

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(対照群と平均値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した)

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

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし。

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、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ -GT およびオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) の活性、ならびに尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、リン脂質、中性脂肪、総コレステロール、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムおよびリンの濃度を測定した。また、電気泳動法により蛋白質分画も調べた。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与後 12 週時では、1200 ppm 群の雌雄でアルカリフォスファターゼ、A/G 比の増加および中性脂肪の低下がみられた。また、1200 ppm 群の雄でナトリウムおよびアルブミンの増加、総ビリルビンおよびグロブリンの低下がみられ、1200 ppm 群の雌でグルコースおよびリン脂質の増加がみられた。これらの変化は同群雌雄でみられた肝臓重量および体重比の高値、雄に散見された肝細胞肥大と関連すると思われるが、肝臓の病理所見は顕著ではなく、変化の意義は不明である。1200 ppm 群の雌雄で尿素窒素およびカリウムが増加した。腎機能の変化が示唆されたが、病理組織学的変化はみられなかった。300 ppm 群の雄で総ビリルビン、 $\beta$ -グロブリンの低値、雌で尿素窒素の高値がみられたが、これらの変化を示唆する病理所見はなかった。その他の変化はいずれもわずかであり、片性での変化および／または用量相関性を伴わない変化であったため、毒性的意義はないと考えられた。

回復期間の第 3 週時では 1200 ppm 群の雄でアルカリフォスファターゼおよび中性脂肪の増加、雌で A/G 比の低下がごくわずかながらみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		30	300	1200	30	300	1200
アルカリフォスファターゼ	12 週			↑221			↑153
	回復	—	—	↑ 141	—	—	
GPT	12 週	↑ 138					
OCT	12 週	↑145					
尿素窒素	12 週			↑127		↑115	↑130
クレアチニン	12 週			↓100			
グルコース	12 週						↑120
総ビリルビン	12 週		↓ 75	↓75			
中性脂肪	12 週		↑ 127	↓ 77			↓64
	回復	—	—	↑ 143	—	—	
リン脂質	12 週						↑127
蛋白質分画	アルブミン	12 週		↑107			
	α-グロブリン	12 週	↑125				
	α <sub>2</sub> -グロブリン	12 週	↓ 89		↓78		
	β-グロブリン	12 週		↓91	↓82		↓ 100
	γ-グロブリン	12 週				↓ 100	
A/G 比	12 週			↑127			↑112
	回復	—	—		—	—	↓86
ナトリウム	12 週			↑101			
カリウム	12 週			↑112			↑111
塩素	12 週						↑ 102
カルシウム	12 週			↓ 100			
リン	12 週	↑110	↑ 110			↑ 115	

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(対照群の平均値と等しい場合、↑、↓、↑↓で示した。)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし。

尿検査: 投与後 12 週時に全動物を対象として絶食および絶水下で採尿し、外観、量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノ、硝酸塩および潜血を検査した。また、沈渣を鏡検した。

30 ppm 群雄で尿量が増加したが、用量相関性を欠き毒性学的意義はなかった。

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。

眼科学的検査：投与開始前に全動物を対象として、投与後 12 週時に対照群および 1200 ppm 群の全動物を対象として検査した。

投与後 12 週時においてみられたすべての異常は本系統のマウスで一般的にみられる変化であり、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

臓器重量：投与後 13 週に主試験群の全動物、また回復期間終了時に回復群(対照群および 1200 ppm 群)の全動物を対象として、解剖ののち副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、唾液腺、精のう、脾臓、精巣および胸腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		30	300	1200	30	300	1200
体重	13 週 / 回復						
心臓	13 週 重量		↑125	↑125	↑ 119	↑128	
	13 週 対体重比		↑ 122	↑131		↑127	↑ 117
腎臓	13 週 重量	↑121	↑ 109	↑118			
	13 週 対体重比	↑123		↑123			
肝臓	13 週 重量		↑118	↑133			↑127
	13 週 対体重比		↑116	↑140		↑ 117	↑128
肺	13 週 重量				↑ 127		
顎下腺	13 週 重量				↑ 130		
胸腺	13 週 重量			↓ 60			
	13 週 対体重比			↓ 63			
脾臓	回復 対体重比	—	—		—	—	↑ 128

Behren-Fisher 検定又は Dunnett 検定；↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

—；データなし。

投与後 13 週時において、300 および 1200 ppm 群の雌雄の肝臓について重量および対体重比の増加がみられたが、肝臓重量に伴う肉眼的又は病理組織学的変化はみられなかった。また、30、300 および 1200 ppm 群の雄で腎臓重量および対体重比の増加がみられたが、明確な用量相関性がなく、重量の変化に関連する肉眼的又は病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。300 及び 1200 ppm 群雄で心臓重量及び対体重比の増加、1200 ppm 群で胸腺重量の低下がみられたが、いずれも病理所見を伴わない変化であった。その他の臓器にみられた変化については、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査： 投与後 13 週に主試験群の全動物、回復期間終了時に回復群(対照群および 1200 ppm 群)の全動物および途中死亡動物を対象として、検査を行なった。  
いずれの動物にも検体投与に起因したと考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査： 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として重量測定臓器を含め動脈(大動脈弓)、盲腸、結腸、十二指腸、眼(視神経を含む)、大腿骨(膝関節を含む)、胆のう、回腸、空腸、リンパ節(頸部、腸間膜)、乳腺、食道、卵巣、下垂体、直腸、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、胸骨、胃(前胃、腺胃)、甲状腺、気管、膀胱、子宮、陰および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。  
主要な病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

性別			雄				雌			
投与群 (ppm)			0	30	300	1200	0	30	300	1200
〔肝臓〕	小葉中心性 肝細胞肥大	13 週	0/12	1/12	1/12	2/12	0/12	0/12	0/12	0/12
		回復	1/8	—	—	1/8	0/8	—	—	0/8
	肝細胞変性を伴 う巣状細胞浸潤	13 週	1/12	1/12	1/12	2/12	1/12	0/12	1/12	0/12
		回復	1/8	—	—	0/8	0/8	—	—	2/8
〔腎臓〕	皮質領域リンパ 球浸潤	13 週	1/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12
		回復	0/8	—	—	0/8	0/8	—	—	0/8
	近位尿細管好塩 基性変化	13 週	2/12	2/12	2/12	0/12	0/12	2/12	0/12	0/12
		回復	0/8	—	—	0/8	0/8	—	—	0/8
〔肺〕	間質性肺炎	13 週	4/12	7/12	3/12	2/12	1/12	2/12	6/12	3/12
		回復	1/8	—	—	0/8	0/8	—	—	2/8
	腺腫(良性)	13 週	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12
〔子宮〕	多型性癌(悪性)	13 週	—	—	—	—	0/12	0/1	2/2	0/12

Fisher 直接確率法、—;データなし。

表中の数値は、陽性動物数/検査動物数を表わす。

軽度ないし中程度の肝細胞肥大 (periacinar hepatocytic hypertrophy) が主試験群では各投与群の雄に 1~2 例みられ、回復群でも対照群および 1200 ppm 群の雄に各 1 例みられたが、対照群に比べ、いずれの投与群の発生にも統計学的有意差はみられなかった。雌の 300 ppm 群に肺の腺腫および子宮の多型性癌が少数例でみられたが、1200 ppm 群で同様の所見がみられなかったことから、これらの腫瘍の発生が検体投与に起因するとは考えられなかった。

他に、腎臓の皮質領域のリンパ球浸潤および近位尿細管の好塩基性変化、肺の間質性肺炎等の種々の病変が各群に散見されたが、いずれも検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

以上の結果、投与期間中の所見として 300 および 1200 ppm 群の雌雄で肝臓重量が増加し、1200 ppm 群ではこの変化に関連すると考えられるアルカリフォスファターゼ活性および A/G 比増加、雌で



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。

グルコースおよびリン脂質の増加、中性脂肪の減少がみられた。しかし、病理組織学的には軽度かつごく少数例の肝細胞肥大がみられたにとどまり、明確な肝毒性を示してはいないと考えられた。したがって、300 および 1200 ppm 群の肝臓にみられたこれらの変化は適応性変化またはごく軽度の毒性を反映したものと考察された。腎臓については、1200 ppm 群の雌雄で尿素窒素およびカリウムの増加がみられたが、重量変化および病理学的変化がみられず、回復期間後には消失したことから、その毒性学的意義は不明確であった。

以上のことから、本検体の 90 日間飼料混入投与によるマウスの反復経口投与毒性試験において、1200 ppm 群の雌雄では検体投与による毒性変化として体重の増加抑制がみられた。また、300 ppm 群の雌雄では検体投与に起因したと考えられる肝臓重量の軽度な増加がみられたが毒性学的意義はないと考えられたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 40.87 mg/kg/日、雌 56.20 mg/kg/日)であると判断された。

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。

3) イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性

(資料 T-28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験動物: 純血種ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹  
投与開始時 6~7 カ月齢(体重 雄 8.2~10.0 kg、雌 7.8~9.6 kg)

試験期間: 13 週間

試験方法: 検体をゼラチンカプセル内へ封入し、0(空カプセル)、1、3 および 6 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。イヌにおいて一般的に行われているカプセル投与方法を用い、かつ嘔吐の影響を最小限度に止めるため、投与時間を給餌後約 3 時間目とした。なお、各動物に対する投与量は動物の最新体重データに基づいて算出した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

観察された症状の発生は全投与群とも対照群と同程度での発生率であった。また、死亡はいずれの投与群にもみられなかった。

体重変化: 投与期間を通じて、全動物の体重を週 1 回測定した。

全投与群の体重変化は対照群と同程度であった。

摂餌量: 投与期間を通じて全動物の摂餌量を毎日測定した。

全投与群の摂餌量は対照群と同程度であった。

血液学的検査: 投与開始前、投与後 8 および 13 週時に全動物を対象として、一晚絶食させた動物の前肢橈側皮静脈より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

なお、投与開始前の検査結果については省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg)		1	3	6	1	3	6
白血球数	8週		↑147				
リンパ球数	8週		↑168				

Dunnett 又は Scheffe 検定; ↑ ↓ ;P<0.05、↑↓ :P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄:統計学的に有意な変化なし。

投与後 8 週時に、3 mg/kg 群の雄でリンパ球の増加を伴った白血球数の増加がみられたが、用量相関性がみられなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

血液生化学検査: 上記の血液学的検査における同一の検査時期および動物を対象として、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ -GT およびクレアチンフォスフォキナーゼ活性、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウムおよび塩素の濃度を測定した。  
対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。  
なお、投与開始前の検査結果については省略した。

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg)		1	3	6	1	3	6
GPT	13週		↓80				↑145
クレアチニン	8週				↓88		
	13週			↓84	↓88		↓89
リン	8週	↑120	↑122				

Dunnett 又は Scheffe 検定; ↑ ↓ ;P<0.05、↑↓ :P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄:統計学的に有意な変化なし。

投与後 13 週時において、GPT 活性の増加が 6 mg/kg 群の雌で、クレアチニンの低下が 6 mg/kg 群の雌雄でみられた。その他の GPT、クレアチニンおよびリンの変化については用量相関性がないことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

尿検査: 投与開始前および投与後 13 週に全動物を対象として 24 時間の自然排泄尿を採取し、尿量の測定および沈渣を鏡検した。また、新鮮尿により外観、量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンおよびビリルビンを検査した。  
対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。  
投与後 13 週時において、比重の増加が 1 および 3 mg/kg 群の雄にみられたが、6 mg/kg 群では同様の変化がみられなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別	雄			雌		
	1	3	6	1	3	6
投与群(mg/kg)						
比重	13週	↑103	↑104			

Dunnett 又は Scheffe 検定; ↑ ↓ ;P<0.05、↑↓ :P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄:統計学的に有意な変化なし。

眼科学的検査; 投与開始前および投与後 13 週に全動物を対象として検査した。

雌雄全群の動物について、眼の異常はみられなかった。

臓器重量; 投与後 13 週に全動物を対象として、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、腎臓、脾臓、副腎、精巣、前立腺および卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

いずれの臓器重量も対照群と各投与群間で同程度であった。

肉眼的病理検査; 投与後 13 週に全動物を対象として、検査を行った。

種々の病変が対照群を含め各群にみられたが、対照群に比べいずれの病変も発生頻度に有意な増減がみられず、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

病理組織学的変化; 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、脊髄(頸、胸および腰部)、坐骨神経、胸腺、骨および骨髄(胸骨、大腿骨、椎骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、胆嚢、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、子宮、眼、骨格筋、皮膚、乳腺および肉眼的病変部について病理標本作製し、鏡検した。主要な病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

病変	性別	雄				雌			
	投与群(mg/kg)	0	1	3	6	0	1	3	6
[肝臓]	小肉芽腫	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5
[腎臓]	乳頭部石灰化	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
[甲状腺]	C細胞増生	4/5	3/5	4/5	2/5	1/5	1/5	1/5	4/5

Fisher の直接確率法

表中の数値は、陽性動物数/検査動物数を表す。

種々の病変が対照群を含め各群にみられたが、対照群に比べいずれの病変も発生頻度に有意な増減がみられず、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

以上の結果、投与後 13 週時の血液生化学検査で 6 mg/kg 群において血漿中クレアチニン低下が雌雄で、血漿中 GPT 活性の増加が雌でみられた。しかし、クレアチニン低下および GPT 活性増加を裏付ける血漿中の他のパラメータの変化や筋肉、肝臓ないし腎臓の重量変化およびこれらの臓器の病理組織学的変化はみられなかった。したがって、6 mg/kg のクレアチニンの低下および GPT の増加は偶発的变化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

これらのことから、本検体の 90 日間のカプセル投与方法によるイヌの反復経口投与毒性試験において、最高用量においても検体投与に起因した影響がみられなかったので、最大無作用量は雌雄とも 6 mg/kg/日であると判断された。

[申請者注:無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg 体重/日と考える]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性

(資料 T-29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: 純血種ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹  
投与開始時 6 カ月齢(体重 雄 7.5~9.1 kg、雌 7.1~8.6 kg)

試験期間: 13 週間

試験方法: 検体をゼラチンカプセル内へ封入し、0(空カプセル)、2、10 および 20 mg/kg の投与量で 1 日 1 回強制経口投与した。イヌにおいて一般的に行われているカプセル投与方法を用い、かつ嘔吐の影響を最小限度にとどめるため投与時間を給餌後約 3 時間目とした。  
なお、各動物に対する投与量は動物の最新体重データに基づいて算出した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

次表に観察された主な症状を示す。

性別	雄				雌			
	0	2	10	20	0	2	10	20
投与群(mg/kg)	0	2	10	20	0	2	10	20
発生回数最大値 〔動物数×投与期間(週)〕	70				65			
飼料嘔吐	2	2	↑19	↑25	2	2	↑24	↑27
下痢・軟便	2	7	↑28	↑41	1	6	↑28	↑36
泡沫液の嘔吐	8	16	14	↑18	9	↑22	↑21	15

Fisher 直接確率法; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は、発症動物を認めた週の延べ数を表す(発症動物数×週)。

対照群に比べて 10 および 20 mg/kg 群の雌雄で飼料嘔吐および下痢・軟便の発生増加が用量相関的にみられ、検体投与に起因する変化と考えられた。これらの症状の発生は、投与期間の前半で顕著であったが次第に減少した。20 mg/kg 群の雄および 2 および 10 mg/kg 群の雌で泡沫液の嘔吐の発生が対照群より増加したが、いずれも用量相関性がないことから検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

また、死亡はいずれの投与群にもみられなかった。

体重変化： 投与期間を通じて、全動物の体重を週1回測定した。  
各群の1週毎の平均体重増加量(kg)を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	2	10	20	0	2	10	20
投与群(mg/kg)								
投与開始～1週	0.18	0.12	0.08	↓-0.10	0.24	0.22	0.14	↓0.12
投与後1～2週	0.18	0.20	0.20	0.16	0.16	0.20	0.20	0.14
"  2～3週	0.18	0.18	0.14	0.12	0.14	0.10	0.14	0.20
"  3～4週	0.20	0.20	0.18	0.20	0.12	0.10	0.12	↓-0.02
"  4～5週	0.18	0.14	0.14	0.14	0.12	0.12	0.12	0.16
"  5～6週	0.16	0.14	0.18	0.14	0.10	0.10	0.06	0.16
"  6～7週	0.20	0.14	0.14	0.10	0.06	0.08	0.06	0.06
"  7～8週	0.08	0.10	0.08	0.08	0.04	0.06	0.06	0
"  8～9週	0.08	0.16	0.10	0.14	0.12	0.12	0.06	0.12
"  9～10週	0.12	0.08	0.14	0.10	0.08	0.06	0.10	0.12
"  10～11週	0.14	0.12	0.10	0.08	0.12	0.10	0.12	0.12
"  11～12週	0.16	0.10	0.08	0.14	0.02	0.04	-0.02	-0.02
"  12～13週	0	-0.02	0.06	0	0	0.08	0.02	0.06
投与後0～13週	1.86	1.66	1.62	1.30	1.32	1.38	1.18	1.22

Dunnett 又は Scheffe 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

いずれの投与群においても平均体重に有意な変化はみられなかったが、20 mg/kg 群雄の第1週において中等度の体重減少(3/5例)あるいは体重停滞(2/5例)がみられ、投与開始から1週時の体重増加量が有意に低下した。同群の雄1例では投与期間を通じて体重変化の停滞がみられた。20 mg/kg 群雌では投与1および4週目に体重増加抑制がみられたが、投与4週目の増加抑制の低下は発現時期から投与の影響とは考え難かった。10 mg/kg 群の雄では投与期間の初期に増加抑制傾向がみられた。10 mg/kg 群の雌および2 mg/kg 群の雌雄の体重変化は対照群と同程度であった。

摂餌量： 投与期間を通じて、全動物の摂餌量を毎日測定した。  
大部分の動物は給餌された餌を全部摂取した。従って、いずれの投与群の摂餌量も対照群と同じであった。

血液学的検査： 投与開始前、投与後7および13週時に全動物を対象として、一晚絶食させた動物の前肢橈側皮静脈より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分比および血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)および平均赤血球色素濃度(MCHC)を算出した。

いずれの検査時期においても、対照群に比べて全投与群で統計学的に有意な変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

はみられなかった。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査と同一の検査時期および動物を対象として、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ GT およびクレアチニンフォスフォキナーゼ(CPK)の活性ならびにクレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウムおよび塩素の濃度を測定した。

いずれの検査時期においても、対照群に比べ全投与群で統計学的に有意な変化はみられなかった。

尿検査： 投与開始前および投与後 13 週に全動物を対象として 24 時間の自然排泄尿を採取し、尿量の測定および沈渣を鏡検した。また、新鮮尿により外観、量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンおよびビリルビンを検査した。

いずれの検査時期においても、対照群に比べ全投与群で統計学的に有意な変化はみられなかった。

眼科学的検査： 投与開始前および投与後 13 週に全動物を対象として検査した。

いずれの検査時期においても、雌雄全群の動物について、眼の異常はみられなかった。

臓器重量： 投与後 13 週に全動物を対象として、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、前立腺および卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

対照群に比べて、20 mg/kg 群の雌の卵巣重量、2 および 20 mg/kg 群の卵巣重量の対体重比について統計学的に有意な低下がみられ、2 mg/kg 群の卵巣重量も低下傾向がみられた。しかし、これらの変化に対応する組織学的異常がみられないことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

性別	雄			雌		
投与群(ppm)	2	10	20	2	10	20
体重						
卵巣重量						↓ 57
対体重比				↓ 56		↓ 57

Dunnett 検定; ↑ ↓ :P<0.05、⇕⇓ :P<0.01

肉眼的病理検査： 投与後 13 週に全動物を対象として検査した。

いずれの投与群においても検体投与に起因した変化はみられなかった。

病理組織学的変化： 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、脊髄(頸、胸および腰部)、坐骨神経、胸腺、口蓋扁桃、骨および骨髄(胸骨、大腿骨、肋骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、舌、口腔粘膜、咽頭、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、食道、胆嚢、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、鼻腔、喉



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。

頭、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、陰茎、卵管、子宮、膈、横隔膜、眼(視神経を含む)、骨格筋、皮膚、乳腺および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

主要な病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

種々の病変がみられたが、病変の発生頻度は対照群と投与群で同程度であった。

病変	性別	雄				雌			
	投与群 (mg/kg)	0	2	10	20	0	2	10	20
[肝臓]	小肉芽腫	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	4/5	3/5	5/5
[腎臓]	乳頭部石灰化	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
[甲状腺]	C細胞増生	2/5	3/5	3/5	2/5	3/5	2/5	4/5	2/5
[胃]	粘膜局所充血	1/5	0/5	2/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	粘膜局所浮腫	1/5	1/5	1/5	2/5	0/5	0/5	0/5	1/5
[大腸]	粘膜局所充血	0/5	0/5	2/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5
[直腸]	粘膜局所充血	0/5	0/5	2/5	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5

表中の数値は、陽性動物数/検査動物数を表す。

以上のことから、本検体の90日間カプセル投与方法によるイヌの反復経口投与毒性試験において、10および20 mg/kg 群雌雄に飼料嘔吐、下痢・軟便の発生増加がみられ、20 mg/kg 群雄に体重の減少又は増加抑制、同群雌で体重増加抑制がみられた。また、10 mg/kg 群雄で投与期間の初期に増加抑制傾向がみられた。したがって、最大無作用量は雌雄とも2 mg/kg/日と判断された。

[申請者注:無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日と考える]

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。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

1) ウサギにおける経皮投与毒性試験

(資料 T-30)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、1 群雌雄各 6 匹  
投与開始時 3.5 カ月齢  
(体重: 雄 2280~2900 g、雌 2450~2920 g)

試験期間: 21 日間

試験方法: 投与に先立って動物の背部を刈毛した。投与開始後は、定期的に投与前に同部位を刈毛した(体表面積の約 10~15%に相当)。  
検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、0、40、200、および 1000 mg/kg の用量で毎日 6 時間、3 週間(週 5 回、延べ 15 回)にわたり刈毛した背部(15×15 cm)に反復して塗布した。

用量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

1000 mg/kg 群の雄 2 匹で投与初期に、他の 3 匹では投与 3 週間目に無排便状態がみられた。これらの動物の 1 匹では消瘦もみられた。投与部位の刺激性変化はいずれの群の動物でもみられなかった。死亡はいずれの投与群にもみられなかった。

体重変化: 投与期間を通じて毎週 1 回測定した。

対照群に比べて 1000 mg/kg 群の雌雄とも体重の増加抑制がみられ、雄では有意であった。この変化は検体投与の影響と考えられた。

性別	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与群(mg/kg/日)								
体重増加量(g)	352	328	365	↓160	340	418	355	83
(対照群に対する%)		(93)	(104)	(46)		(123)	(104)	(82)

ANOVA および Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量： 投与期間を通じて全動物の摂餌量を毎週測定した。  
 対照群に比べて 1000 mg/kg 群の雌雄とも摂餌量の減少がみられ、雄で有意であった。この変化は検体投与の影響と考えられた。

性別	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与群(mg/kg/日)								
総摂餌量(kg) (対照群に対する%)	2.8	2.7 (97)	2.6 (95)	↓2.2 (78)	2.7	3.1 (112)	2.8 (102)	2.4 (88)

ANOVA および Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05

血液学的検査： 投与開始前および投与 3 週時に全動物を対象として、約 18 時間絶食させた動物の耳動脈より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板およびプロトロンビン時間(PT)を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)も算出した。

対照群に比べ全投与群で統計学的に有意な変化はみられなかった。

血液生化学的検査： 上記の血液学的検査における同一の検査時期および動物を対象として、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、γGT、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)の活性、ならびに尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムおよびリンの濃度を測定した。また、電気泳動法により蛋白質分画も調べた。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
投与群(mg/kg)							
GPT	3 週						↓ 52
γGT	3 週		↓ 50	↓ 50			
OCT	3 週		↑ 183				
グルコース	3 週	↑ 110	↑ 112	↑ 120	↓ 91		
アルブミン	3 週			↓ 90			
γグロブリン(蛋白質分画)	3 週			↑ 200			
A/G 比	3 週			↓ 75			
カリウム	3 週		↑ 116				

ANOVA および Dunnett 検定、↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

投与 3 週時において、グルコースの増加が雄の全投与群にみられた。対照群雄のグルコースがこの月齢の雄ウサギの背景データ(114±25 mg%、範囲：88～116

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

mg%)と比べ僅かに低値であったため、見かけ上の差が過大に評価されたものと考えられた。その他、種々の変化がみられたが、用量相関性又は該当臓器に病理所見を伴わない変化であった。

尿検査： 投与開始前および投与2週時に全動物を対象として夜間尿を採取し、外観、量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、硝酸塩および潜血を検査した。また、沈渣を鏡検した。  
いずれの検査時期、投与群においても検体投与に起因した変化はみられなかった。

眼科学的検査： 投与開始前および投与2週時に全動物を対象として検査した。  
いずれの検査時期、投与群においても検体投与に起因した変化はみられなかった。

臓器重量： 投与3週時(投与開始後22日)に全動物を対象として、解剖ののち副腎、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。  
対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与群(mg/kg)	40	200	1000	40	200	1000
体重	98	99	96	103	103	96
精巣重量	↑125			—	—	—
対体重比	↑126			—	—	—
心臓対体重比						↑119
腎臓対体重比						↑122
肝臓対体重比			↑128			

ANOVA および Dunnett 検定、↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

—：データなし。

1000 mg/kg 群雄の肝臓重量の対体重比、および同群雌の心臓および腎臓重量の対体重比が統計学的に有意な増加し、40mg/kg 群の雄の精巣重量および対体重比が有意に増加した。これらの変化は、組織学的変化や用量相関性がないこと、体重の群間差を反映した変化と考えられるため、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査： 投与3週時(投与開始後22日)に全動物を対象として検査を行った。  
いずれの動物にも検体投与に起因した変化はみられなかった。

病理組織学的検査： 肉眼的病理検査後に雌雄の対照群および 1000 ppm 群について腎臓、皮膚(投与部位、非投与部位)、肝臓、肺、並びに全用量群の肉眼的病変部について病理標本作製し、鏡検した。  
主要な病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病変	性別	雄				雌			
	投与群 (mg/kg)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
[肝臓]	門脈域の炎症性細胞浸潤	0/6	0/1	NE	3/6	3/6	NE	NE	1/6
[腎臓]	慢性間質性腎炎	0/6	1/2	NE	3/6	1/6	0/1	NE	1/6
[肺]	間質性肺炎	2/6	NE	NE	2/6	2/6	0/1	NE	6/6
[皮膚] 急性皮膚炎	投与部位	0/6	NE	NE	0/6	0/6	NE	NE	1/6
	非投与部位	0/6	NE	NE	1/6	0/6	NE	NE	0/6

Fisher の直接確率法

NE: 検査せず。

表中の数値は、陽性動物数/検査動物数を表す。

種々の病変がみられたが、いずれも検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

以上の結果より、本検体のウサギの21日間反復経皮投与毒性試験において、1000 mg/kg 群の雄で無排便状態がみられた。また、1000 mg/kg 群の雌雄で摂餌量の低下および体重増加抑制がみられたので、最大無作用量は雌雄とも200 mg/kg/日であると判断された。

[申請者注: 無毒性量は雌雄とも200 mg/kg 体重/日と考える]

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。

(8) 90 日間反復吸入毒性

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験省略

試験省略理由:



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度:

試験動物: 純血種ビーグル犬、1群雌雄各5匹  
投与開始時5カ月齢(体重 雄 6.9~8.0 kg、雌 5.9~7.8 kg)

試験期間: 1年間

試験方法: 検体をゼラチンカプセル内へ封入し、0(空カプセル)、1、6および20 mg/kgの投与量で1日1回強制経口投与した。イヌにおいて一般的に行われているカプセル投与方法を用い、かつ嘔吐の影響を最小限度にとどめるため投与時間を給餌後約3時間目とした。  
なお、各動物に対する投与量は動物の最新体重データに基づいて算出した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。  
次表に観察された主な症状を示す。

性別	雄				雌			
	0	1	6	20	0	1	6	20
発生回数最大値 〔動物数×投与期間(週)〕	260				260			
下痢・軟便	0	3	↑66	↑32	1	1	↑68	↑112
飼料嘔吐	4	8	↑12	↑56	9	4	↑25	↑46
泡沫液の嘔吐	65	74	54	↓38	69	↓45	62	↓38

Fisher 直接確率法; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は、発症動物を認めた週の延べ数を表す(発症動物数×週)。

対照群に比べて6および20 mg/kg 群の雌雄で下痢・軟便および飼料嘔吐の発生頻度の増加がみられ、検体投与に起因する変化と考えられた。下痢・軟便は投与期間中ほぼ同様の頻度で発生したが、飼料嘔吐の発生は投与期間の初期に顕著であつ

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。

た。20 mg/kg 群の雌雄および 1 mg/kg 群の雄における泡沫液嘔吐の発生減少は毒性学的に意義のある変化ではなかった。

また、死亡はいずれの投与群にもみられなかった。

体重変化： 全動物の体重を投与開始後 13 週時までは週 1 回、16 週時以降は 4 週間に 1 回測定した。

体重および総体重増加量には、対照群と比べていずれの投与群にも統計学的有意差はみられなかった。

しかし、20 mg/kg 群の雌雄では投与開始後 1 週間の体重増加量に抑制傾向(対照群との比:雄 57%、雌 50%)がみられた。投与初期の体重増加抑制は、先に行った 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-29)においても同用量投与群にみられており、検体投与に起因した変化と考えられた。

摂餌量： 投与期間を通じて、全動物の摂餌量を毎日測定した。

雄はいずれの群においても給餌された餌を全て摂取した。したがって、検体投与群の雄の摂餌量は対照群と同等であった。雌の検体投与群では餌を食べ残す動物が散見されたが、それらの動物の群間の分布に用量相関性がみられないこと、群平均値が対照群と同程度であることから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

血液学的検査： 投与開始前、投与開始後 26 および 52 週時に全動物を対象として、一晚絶食させた動物の前肢撓側皮静脈より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分比および血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

検体投与群では、いずれの検査時期においても、対照群に比し統計学的に有意な変化はみられなかった。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査と同一の検査時期および動物を対象として、その血漿を用いてアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、 $\gamma$ -GT およびクレアチニンフォスホキナーゼ(CPK)の活性ならびにクレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウムおよび塩素の濃度を測定した。

投与開始後の検査において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与群(mg/kg)	1	6	20	1	6	20
アルブミン 26 週		↑ 106				
グルコース 52 週				↑ 114		
リン 26 週				↓ 78		

Dunnett 法； ↑ ↓ : P<0.05、⇕ ⇓ : P<0.01

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

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

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。

投与 26 週時では、6 mg/kg 群の雄でアルブミンの増加および 1 mg/kg 群の雌でリンの減少がみられた。投与 52 週時では、1 mg/kg 群の雌でグルコースの増加がみられた。しかし、これらの変化には用量相関性がみられず、いずれも偶発的な変化と考えられた。

尿検査： 投与開始前、投与開始後 25 および 51 週時に全動物を対象として、24 時間の自然排泄尿を採取し尿量の測定および沈渣を鏡検した。また、新鮮尿により外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンおよびビリルビンを検査した。対照群に比べ、統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg)		1	6	20	1	6	20
比重	25 週						↑103
	51 週		↑102				

Dunnett 法； ↑↓：P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

投与 25 週時では 20 mg/kg 群の雌、投与 51 週時では 6 mg/kg 群の雄に尿比重の増加がみられたが、発現時期の一貫性あるいは用量相関性がみられないことから、偶発的な変化と考えられた。

眼科学的検査： 投与開始前、投与開始後 26 および 52 週時に全動物を対象として検査した。いずれの検査時期においても、雌雄全群の動物に眼の異常はみられなかった。

臓器重量： 投与後 52 週に全動物を対象として、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、前立腺および卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

検体投与群では、いずれの臓器においても、対照群に比べて統計学的に有意な変化はみられなかった。

肉眼的病理検査： 投与後 52 週に全動物を対象として検査を行った。

雄には検体投与に起因する肉眼的異常は認められなかった。雌では、6 mg/kg 群と 20 mg/kg 群に胃幽門部粘膜の肥厚がみられ、うち両群の各 1 例には同粘膜に膨隆部もみられた。これらの胃粘膜病変は、本系統の無処置動物で観察されたことがないので、検体投与に起因する変化と考えられた。

病理組織学的変化： 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、脊髄(頸、胸および腰部)、坐骨神経、胸腺、骨および骨髄(胸骨、大腿骨、肋骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、食道、胆嚢、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、子宮、眼(視神経を含む)、骨格筋、皮膚、乳腺および肉眼的病変部について病理標本を製作し、鏡検した。

主要な病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病変	性別	雄				雌			
	投与群 (mg/kg)	0	1	6	20	0	1	6	20
[肺]	肺炎/肉芽腫	2/5	0/5	1/5	1/5	2/5	1/5	2/5	2/5
[胃/幽門腺部]	慢性胃炎	0/5	0/5	1/5	2/5	0/5	0/5	1/5	2/5
	びらん	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5
[肝臓]	小肉芽腫	4/5	4/5	1/5	3/5	4/5	3/5	2/5	4/5
	巣状壊死	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5
[腎臓]	乳頭部の石灰化	4/5	2/5	2/5	4/5	4/5	5/5	5/5	2/5
	巣状間質性腎炎	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Fisher の直接確率法

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

6 および 20 mg/kg 群の雌雄において、胃幽門粘膜部に慢性胃炎がみられ、両群の雌の各 1 例では同粘膜部位に軽微な粘膜びらんもみられた。これらの胃粘膜病変は、検体投与に起因する変化と考えられた。

他に種々の病変が各群にみられたが、いずれも偶発的病変と考えられた。

以上のことから、本検体の 1 年間カプセル投与方法によるイヌの反復経口投与毒性試験における影響として、20 mg/kg 群雌雄に体重増加抑制、ならびに 6 および 20 mg/kg 群雌雄に飼料嘔吐、下痢・軟便の発生増加、慢性胃炎、6 および 20 mg/kg 群雌に胃幽門部粘膜の肥厚がみられたので、最大無作用量は雌雄とも 1 mg/kg/日と判断された。

[申請者注:無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日と考える]

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

(資料 T-32)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度:

試験動物: F-344 系ラット

投与開始時 5~6 週齢(体重 雄 90~126 g、雌 82~117 g)

試験期間および群構成:

	1 群当り動物数		投与開始および終了日
	雄	雌	
投与後 52 週時 中間屠殺対象動物	10	10	1989 年 4 月 28 日~1990 年 5 月 9 日
投与後 104 週時 最終屠殺対象動物	55	55	1989 年 4 月 28 日~1991 年 5 月 17 日

試験方法: 検体を 0、5、20、150 および 300 ppm の濃度で飼料中に混入し、104 週間(2 年間)にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 生死および一般状態を毎日観察した。

各群の累積死亡率および一般状態の変化の発生頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
累積死亡数	投与開始～57週	3	0	2	1	0	2	2	0	1	0
	58～78週	6	3	7	5	3	3	3	1	3	2
	78～最終屠殺	24	20	21	32	15	15	12	12	14	13
累積死亡率(%)		44	36	38	58	27	27	22	22	25	24
一般状態の変化 (104週時)削瘦		21	22	17	31	23	16	16	8	20	42
後弯姿勢		20	16	17	30	15	10	12	7	12	25

累積死亡数: Cox の比例ハザードモデルおよび  $\chi^2$  検定の Tarone 分割法

各検体投与群の死亡率は対照群と同等であり、検体投与の影響はみられなかった。雌の 300 ppm 群で削瘦および後弯姿勢が高頻度に見られ、検体投与による影響と考えられた。体表あるいは触知可能な腫瘍の発生頻度には、検体投与に起因する変化はみられなかった。

体重変化: 全動物の体重を投与開始 14 週時までは週 1 回、14 週時以降は 2 週間に 1 回測定した。各群の経時的な体重および投与開始後 104 週時までの体重増加量を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
体重(g)	26週時	393	397	404	378	337	206	206	210	203	186
	52週時	465	470	473	445	393	243	242	246	235	211
	78週時	477	477	482	449	402	275	274	281	255	228
	104週時	414	430	424	391	350	298	308	309	274	231
体重増加量:											
0-104週増加量		309	324	317	↓285	↓243	200	211	211	↓176	↓133
対照群比(%)		100	105	103	92	79	100	106	106	88	67

Student t 検定;  $\uparrow\downarrow$   $p < 0.01$

雌雄の 150 および 300 ppm 群の体重増加量が、対照群に比べて用量相関性に低く、検体投与に起因する変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量： 全動物の摂餌量を毎週測定した。投与後 14 週時までの食餌効率(飼料要求率、摂餌量/体重増加量×100)も算出した。

全投与期間の総摂餌量および平均食餌効率を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
摂餌量										
1-104 週累積										
対照群比(%)	100	102	101	100	93	100	101	102	103	98
食餌効率										
1-14 週平均値										
対照群比(%)	100	101	100	106	114	100	99	98	105	117
1-104 週平均値										
対照群比(%)	100	97	98	109	119	100	96	96	118	147

摂餌量：Student のt検定

雄の 300 ppm 群の摂餌量は、投与期間を通して対照群に比べて低値であった。雌雄の 150 および 300 ppm 群の食餌効率は、対照群に比べて高かった。これらの変化は、検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量： 検体投与濃度、摂餌量および体重から、各検体投与群の全試験期間における 1 日あたりの平均検体摂取量を算出した。

性別	雄				雌			
	5	20	150	300	5	20	150	300
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	0.21	0.82	6.52	13.43	0.26	1.01	8.13	16.95

血液学的検査： 投与後 12、24、50、76 および 102 週時に中間屠殺および最終屠殺対象動物から雌雄各 20 匹/群を選び、一晩絶食後、エーテル軽麻酔下で後部眼窩静脈叢から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球百分比および血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。さらに、血液塗沫標本を鏡検し、網状赤血球数、血球形態の異常および正赤芽球の有無を検索した。また、血液凝固機能検査としてプロトロンビン時間(PT)を測定した。

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目および 102 週時の血液塗沫検査における球状赤血球の発生頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300
ヘマトクリット値	12 週							↓ 98	↓ 96
	24 週							↓ 98	↓ 96
	50 週			↓ 98	↓ 98			↓ 96	↓ 96
	76 週					↓ 98		↓ 91	↓ 93
	102 週							↓ 95	↓ 91
ヘモグロビン濃度	12 週		↑ 102					↓ 97	↓ 96
	24 週							↓ 96	↓ 94
	50 週			↓ 97	↓ 98			↓ 95	↓ 94
	76 週							↓ 90	↓ 93
	102 週				↑ 121			↓ 93	↓ 89
赤血球数	24 週			↓ 98	↓ 98			↓ 98	
	50 週			↓ 98	↓ 96				
	76 週					↓ 97	↓ 97	↓ 92	
MCV	12 週				↑ 102		↑ 102	↑ 100	↓ 98
	24 週			↑ 100	↑ 100	↑ 100	↑ 102		↓ 97
	50 週				↑ 100			↓ 98	↓ 96
	76 週							↓ 98	↓ 94
	102 週			↓ 90	↓ 86			↓ 98	↓ 94
MCH	12 週								↓ 95
	24 週							↑ 100	↓ 95
	50 週							↑ 100	↓ 94
	76 週							↑ 100	↓ 94
	102 週			↓ 90	↓ 85			↑ 100	↓ 95
MCHC	12 週						↑ 100		
	24 週						↓ 97	↓ 97	↓ 97
	50 週								↓ 97
	76 週							↓ 97	

Student t 検定: ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑↓ で示した。)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。



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。

血液学的検査(つづき)

性別		雄				雌				
投与群(ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300	
白血球数	12週		↓87	↓85	↓83				↑112	
	24週					↓86			↑114	
	50週								↑123	
白血球百分比	好中球	12週		↓68	↓76			↓71		
		50週		↑132						
		76週				↓66		↓71	↓71	
	リンパ球	12週		↓88	↓89	↓86			↑116	↑119
		24週					↓84	↓90		↑122
		50週	↑110							↑139
	好酸球	76週				↑100				
単球	76週				↓80		↑100			
血小板数	12週								↓96	
	50週						↓94			
	76週							↑110	↑113	
	102週		↑119					↑115	↑121	
PT	24週		↓96							
	50週		↓96						↑104	

Student t 検定: ↑ ↓ :P<0.05、↑↓ :P<0.01、↑↓ :P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した。)

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

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

102 週時血液塗沫検査 — 球状赤血球発生頻度

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
検査対象動物数		19	20	20	20	19	20	20	20	20	20
球状赤血球数	なし	3	1	0	1	0	10	8	4	0	1
	2~3個	2	3	3	4	4	9	9	11	6	3
	5~6	13	15	15	5	12	1	3	5	14	15
	6<	1	2	3	0	3	0	0	0	0	0

雌の 150 および 300 ppm 群では、投与期間を通してヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の用量相関的な低値がみられた。雌の 300 ppm 群では投与期間を通して、同 150 ppm 群では投与 50 週時以降、また雄の 300 ppm 群では投与 102 週時において、MCV および MCH が低値を示した。雌の 150 および 300 ppm 群では、投与 102 週時の血液塗沫検査で球状赤血球数の増加がみられた。これらの変化は、検体投

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薬株式会社にある。

与に起因すると考えられた。また、雌の 150 および 300 ppm 群では、投与 76 および 102 週で血小板数の高値がみられたが、102 週の血小板数の個別別値は背景データの範囲内(表 I 参照)であった。雌の 100 および 300 ppm 群の血小板数の高値の毒性学的意義は不明であった。雌の 300 ppm 群でリンパ球の高値がみられたが、これは投与開始から 1 年までの期間に限られた。このリンパ球数は背景データの範囲(変動範囲:200~8400/m<sup>3</sup>)であり、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

その他の統計学的に有意差のみられた群間差は、一過性の偶発的な変化、あるいは試験実施機関の背景データを考慮すると毒性学的な意義の乏しい変化と考えられた。

血液生化学的検査: 上記の血液学的検査時に採血した血液から血漿を遠心分離し、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、クレアチニンフォスフォキナーゼ、 $\gamma$ GT およびオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)の活性、ならびに尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムおよびリンの濃度を測定した。また、電気泳動法により蛋白質分画を調べた。対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300
アルカリ フォスファターゼ	12 週				↑121		↑120	↑185	↑236
	24 週			↑120	↑120			↑184	↑253
	50 週	↑113		↑143	↑138			↑207	↑288
	76 週			↑160	↑165			↑196	↑304
	102 週			↑205	↑183			↑163	↑172
GOT	12 週			↓92	↓88		↑111	↓89	↓88
	24 週				↓76		↑127	↓67	↓70
	50 週		↑114	↑115	↓85		↑129	↓71	↓66
	76 週								↓60

Student t 検定; ↑ ↓ :P<0.05、↑↓ :P<0.01、↑↓ :P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

血液生化学的検査(つづき)

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300
GPT	12 週	↓ 80		↓ 66	↓ 60		↑ 128		
	24 週				↓ 71		↑ 120	↓ 71	↓ 67
	50 週			↑ 136			↑ 122	↓ 81	↓ 65
	76 週			↑ 137					
	102 週							↑ 166	
クレアチニン フォスフォキナーゼ	12 週				↑ 161				
	24 週				↓ 65				
	50 週	↓ 87	↓ 82	↓ 72	↓ 74			↓ 64	↓ 58
	76 週	↓ 69	↓ 70	↓ 54	↓ 56	↓ 68	↓ 68	↓ 60	↓ 37
γ-GT	12 週	↓ 0	↓ 67	↓ 0	↓ 0				
	24 週	1 <sup>a)</sup>	↑ 4 <sup>a)</sup>	↑ 5 <sup>a)</sup>	↑ 4 <sup>a)</sup>		↑ 150		↑ 350
	50 週	↑ 1 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>				
	102 週				↓ 0				
OCT	12 週			↑ 147	↑ 143		↑ 230		
	24 週	↑ 126					↑ 140	↓ 52	↓ 44
	50 週		↑ 130	↑ 134			↑ 175		↓ 58
	76 週					↑ 163	↑ 214		↓ 33
	102 週						↑ 278		
尿素窒素	12 週						↑ 113		↑ 113
	24 週			↑ 120			↑ 115	↑ 118	↑ 115
	50 週				↑ 112			↑ 109	↑ 126
	76 週			↑ 129					↑ 127
	102 週				↓ 55	↑ 123		↑ 135	↑ 132
クレアチニン	50 週						↓ 86	↑ 100	↑ 100
	76 週						↑ 100		
	102 週	↓ 67		↓ 67	↓ 50	↑ 120		↑ 100	

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01、↑ ↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑ ↓ で示した)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

a): 対照群が 0 のため実数を記載した

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。

血液生化学的検査(つづき)

性 別		雄				雌				
投与群(ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300	
グルコース	12 週		↓90		↑111					
	24 週							↑112		
	50 週							↑113		
	76 週					↓88	↓88			
	102 週						↑115	↑113		
総ビリルビン	102 週				±100					
総コレステロール	12 週	↓89			↓89	↓92				
	24 週					↓91	↓87	↓90	↓84	
	50 週				↓83	↓92	↓84	↓88	↓83	
	76 週				↓83		↓90		↓91	
	102 週				↓40				↓70	
総蛋白	12 週							↑108	↑107	
	24 週	↑103				↑103	↑106	↑111	↑108	
	50 週								↑102	
	76 週			↑103				↑104		
	102 週		↑110	↑113		↑105				
蛋白質分画	アルブミン	12 週	↑105		↑111	↑118	↓93		↑116	↑113
		24 週				↑107			↑125	↑133
		50 週			↑118	↑129		↑109	↑116	↑126
		76 週			↑133	↑133		↑122	↑119	↑117
		102 週			↑120	↑137				↑124
	α1 グロブリン	12 週	↓92		↓92	↓83				
		24 週		↑160	↑160			↑133		↓83
		50 週			↓86	↓79	↓92		↓83	↓75
		76 週			↓79	↓79				↓85
		102 週		↑133	↑142	↓58	↑160			

Student t 検定: ↑ ↓ :P<0.05、↑↓ :P<0.01、↑↓ :P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、±、⇕、⇓で示した)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄:統計学的に有意な変化なし。

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。

血液生化学的検査(つづき)

性 別		雄				雌				
投与群(ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300	
蛋白質分画	α <sub>2</sub> グロブリン	12週			↓75		±100	⇔100		
		24週			↓80					
		50週			↓71	↓71		↓83		↓67
		76週				↓75	↑120			
		102週				↓67			↓86	↓71
	βグロブリン	12週	↓94		↓82	↓71	↑108	↑115	↓85	↓85
		24週			↓83	↓89			↓88	↓71
		50週	↑106		↓94	↓81	↓88	↓76	↓76	↓76
		76週		↓85	↓74	↓74	↓89	↓78	↓72	↓78
		102週			↓84	↓84			↓88	↓81
	γグロブリン	12週	↑150				↑150			
		24週	⇔100	±100		±100		↑150		
		76週					↑133			
		102週				⇔133		↑150		
	A/G比	12週	↑109		↑127	↑155	↓88	↓88	↑125	↑119
24週					↑121				↑192	
50週				↑122	↑156	↑118	↑127	↑136	↑173	
76週				↑150	↑163		↑144	↑133	↑133	
102週					↑175				↑150	
ナトリウム	12週	⇔101		↓99	⇔101			↓99		
	24週		↑101			⇔101				
	50週	⇔101	⇔101	⇔101		↓99	↓99	↓99	↓99	
	76週							↓99		
	102週				↓99					
カリウム	12週				⇔109				↑114	
	24週	↓91	↓91				↓90			
	50週		↓89						⇔113	
	76週				↑106			↑110	↑110	
	102週		↓89						↑113	

Student t 検定: ↑ ↓ : P<0.05、⇔⇔: P<0.01、↑↓: P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↓、⇔、⇔で示した)。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

血液生化学的検査(つづき)

性 別		雄				雌			
		5	20	150	300	5	20	150	300
塩素	12 週	↑101		↓99					
	24 週		↑102	↑102		↑102			
	50 週	↑101				↓98			
	76 週			↑101	↑101			↑102	
	102 週						↑102	↑104	↑102
カルシウム	12 週								↑100
	24 週	↑104		↑104					
	50 週					↑100			
	76 週					↑104	↑107	↑104	↑104
	102 週	↓97	↓93		↓93				
リン	12 週		↓88	↓88				↓88	
	24 週					↓88	↓84	↓92	
	50 週		↓91						
	76 週	↓89					↑111		↑117
	102 週	↓79	↓83		↓79				

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

雌雄の 150 および 300 ppm 群で、投与期間を通してアルカリフォスファターゼ活性およびアルブミン濃度の高値、およびグロブリン(特にβグロブリン)濃度の低値がみられた。また、雌雄の 150 ppm 群では 12、50 および 76 週時に、雌雄の 300 ppm 群では投与期間を通して A/G 比の高値がみられた。これらは、検体投与に起因した変化と考えられた。また、雌雄の 300 ppm 群における 50、76 および 102 週時の総コレステロール値の低値、雌の 300 ppm 群における投与期間を通した尿素窒素およびカリウム濃度の高値、雄 300 ppm 群の 12 週時のカリウム濃度の高値についても、検体投与に起因した変化と考えられた。

雌の 20 ppm 群において、50 および 76 週時に対照群と比較してアルブミン濃度の高値およびβグロブリン濃度の低値が認められた。しかし、12、24 および 102 週時には対照群との間に差がみられなかったこと、そして同群の雄には影響がなかったことから、この変化は毒性学的意義がなく、検体投与に起因しないと考えられた。

同様に、50 および 76 週後の雌の 5ppm 群にβグロブリン濃度の低値がみられたが、アルブミン濃度には影響がみられず、毒性学的意義がなく検体投与に起因しないと考えられた。

その他の統計学的に有意差のみられた変化は、一過性のあるいは用量相関性のな

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。

い偶発的な変化と考えられた。

肝臓の生化学的検査：投与後 52 週の間屠殺時に、中間屠殺対象動物のうち雌雄各 5 匹／群を検査対象動物とした。屠殺直後に肝臓の一部を採取し、常法にしたがって肝ミクロソームを調製後、チトクローム P450 活性を測定した。  
対照群に比べて、統計学的有意差のみられた変化を次表に示した。

性 別	雄				雌			
	5	20	150	300	5	20	150	300
投与群 (ppm)	5	20	150	300	5	20	150	300
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
P450 値				↑134				

Student t 検定； ↑↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

雄の 300 ppm 群でチトクローム P450 活性の増加がみられた。これは、検体の投与による酵素誘導を反映した適応性変化と考えられた。雌雄のその他の検体投与群では変化はみられなかった。

尿検査： 12、23 および 49 週時に全中間屠殺動物を対象として、また 75 および 101 週時には最終屠殺対象動物から 10 例を選び、一晚絶食・絶水下で採尿し、外観、量、pH、比重、蛋白、沈渣、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、硝酸塩および潜血を検査した。また、沈渣を鏡検した。

対照群に比べて、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		5	20	150	300	5	20	150	300
量	49 週	↓86			↓71				
	75 週			↓73	↓55				↓57
	101 週				↓47				↓60
pH	12 週			↓97	↓99	↓96		↓94	↓94
	23 週			↓98	↓95		↓97	↓95	↓92
	49 週	↑103							↓97
	75 週		↓97	↓96	↓96				↓92
	101 週				↑108				↓95
比重	12 週			↑101				↑101	↑101
	23 週							↑101	↑102
	49 週	↓100 (99.6)							↑102
	75 週		↑101	↑101	↑101				↑102
	101 週				↑101				

Student の t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

全検査時に雌の 300 ppm 群で、また 12 および 23 週時には同 150 ppm 群で pH の低値および比重の高値がみられた。75 および 101 週時に雄の 300 ppm 群でごくわずかな比重の高値がみられた。75 および 101 週時に雌雄の 300 ppm 群で、また 49 週時の雄の 300 ppm 群、75 週時の雄の 150 ppm 群において、尿量の低値がみられた。雄 300 ppm 群の 75 および 101 週時の比重の高値は同群の尿量低下に関連し、投与に関連すると考えられたが、雌の 150 および 300 ppm 群の比重の高値は尿量の低下を伴っておらず、その毒性学的意義は乏しいと考えられた。また、75 および 101 週の 300 ppm 群雌雄でみられた尿量の低下はこれらの群の低体重に起因した変化と考えられた。その他の群間差は偶発的変化と考えられた。

眼科学的検査: 投与後 50 および 104 週時に全ての動物を対象として検査した。

いずれの検査時期においても、検体投与に起因する異常はみられなかった。

臓器重量: 全ての中間および最終屠殺動物を対象として、解剖後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)および子宮の重量を測定した。また、相対重量として対体重比および対脳重量比を算出した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群に比して、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与群 (ppm)	5	20	150	300	5	20	150	300
体重	52 週				↓86				↓83
	104 週			↓93	↓85			↓91	↓78
脳	52 週 対体重比				↑115				↑122
	104 週 対体重比			↑107	↑116			↑110	↑128
下垂体	104 週 対体重比			↑123					
副腎	104 週 重量	↑111			↓90				
	104 週 対体重比							↑115	↑123
	104 週 対脳重量比				↓91				
心臓	52 週 重量								↓92
	104 週 重量	↑107			↓94				↓94
	52 週 対体重比				↑111				↑111
	104 週 対体重比			↑110	↑109			↑110	↑119
	52 週 対脳重量比								↓91
	104 週 対脳重量比	↑106			↓95				↓92

Behrens-Fisher 検定または Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

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

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

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。

臓器重量(つづき)

性 別	雄				雌				
	投与群(ppm)	5	20	150	300	5	20	150	300
腎臓									
52週 重量								↑112	↑109
104週 重量	↑111			↓93					↓92
52週 対体重比			↑109	↑118				↑116	↑131
104週 対体重比				↑108		↓95		↑109	↑118
52週 対脳重量比								↑110	↑107
104週 対脳重量比	↑111			↓93					↓91
肝臓									
52週 重量			↑117			↑127	↑172	↑168	
104週 重量	↑113	↑116	↑131	↑126		↑107	↑137	↑132	
52週 対体重比			↑119	↑126	↑113	↑129	↑180	↑204	
104週 対体重比	↑110	↑113	↑142	↑147		↑105	↑150	↑167	
52週 対脳重量比			↑117			↑125	↑170	↑166	
104週 対脳重量比	↑112	↑115	↑131	↑127			↑136	↑130	
肺									
104週 重量						↑109			
52週 対体重比				↑116					↑115
104週 対体重比							↑118	↑131	
104週 対脳重量比						↑108			
脾臓									
52週 重量				↓79			↑111		
52週 対体重比						↑111	↑116	↑110	
52週 対脳重量比				↓79					↓90
卵巣									
104週 重量	—	—	—	—			↑411	↑405	
104週 対体重比	—	—	—	—			↑476	↑542	
104週 対脳重量比	—	—	—	—			↑403	↑398	

Behrens-Fisher 検定または Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし

臓器重量(つづき)

性別	雄				雌			
	5	20	150	300	5	20	150	300
投与群(ppm)								
精巣								
52週 重量				↑107	—	—	—	—
104週 重量				↑121	—	—	—	—
52週 対体重比				↑123	—	—	—	—
104週 対体重比			↑126	↑142	—	—	—	—
52週 対脳重量比				↑108	—	—	—	—
104週 対脳重量比				↑123	—	—	—	—
胸腺								
52週 重量							↓71	↓67
104週 重量				↓74			↓75	↓63
104週 対体重比				↓86			↓82	↓81
52週 対脳重量比							↓71	↓67
104週 対脳重量比				↓74			↓74	↓63
子宮・頸管								
104週 対体重比	—	—	—	—				↑129
甲状腺								
104週 対体重比								↑119

Behrens-Fisher 検定または Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

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

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし

中間および最終屠殺動物の雌雄 150 および 300 ppm 群の肝臓重量の絶対値および相対値(対体重比、対脳重量比)が対照群に比べ用量相関性に高値であった。また後述するように、これらのうち最終屠殺動物では、病理組織学的変化(肝細胞肥大)もみられた。したがって、中間および最終屠殺動物の雌雄 150 および 300 ppm 群の肝臓重量の変化は検体投与に関連すると考えられた。

中間屠殺動物の雌の 5 ppm 群の肝臓重量の相対値、同 20 ppm 群および最終屠殺動物の雄の 5 ppm 群と雌雄の 20 ppm 群の肝臓重量の絶対値および相対値において、統計学的有意差がみられた。しかし、これらの投与群およびその対照群の測定値を試験実施機関の背景データ(後述の表 II 参照)と比較すると、中間屠殺動物の雌の 20 ppm 群を除き、各投与群の平均値は背景データとほぼ同等であるのに対し、各対照群のそれは背景データよりやや低値であった。したがって、これらの投与群の肝臓重量における有意差は、対照群の肝臓重量が通常より低かったために偶発的に生じたと判断され、検体投与との関連はないと考えられた。

中間および最終屠殺動物の雌雄の 150 および 300 ppm 群では、その他にも腎臓重

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。

量、精巣重量、卵巣重量の高値、胸腺重量の低値がみられたが、これらの動物が低体重であること、病理組織学的検査等の関連性のある諸検査項目に変化がみられないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

52 および 104 週にみられたその他の統計学的有意差は、正常の生物学的変動を反映したものか、あるいは投与による低体重に起因する二次的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査： 全ての動物を対象として、屠殺・解剖時に肉眼的病理検査を実施した。

中間屠殺対象動物では種々の病変がみられたが、いずれも検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

最終屠殺対象動物における主要な肉眼的病変を次表に示す。

性／臓器	変化	用量 (ppm)	0	5	20	150	300
雄／肝臓		検査動物数	55	55	55	55	55
	腫瘍		3	1	4	4	↑ 12
雌／肝臓		検査動物数	55	55	55	55	55
	表面粗造		2	4	5	↑ 15	↑ 10
雌／下垂体		検査動物数	55	55	55	55	55
	腫瘍		13	15	10	15	↑ 26
雌／脾臓		検査動物数	55	55	55	55	55
	腫大		5	7	6	↑ 14	9
雌／外表		検査動物数	55	55	55	55	55
	削瘦		11	11	5	16	↑ 37

Fisher 直接確率法： ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

最終屠殺対象動物では雄の 300ppm 群の肝臓の腫瘍、雌の 300ppm 群の下垂体の腫瘍および削瘦の発生頻度が対照群に比べ高く、毒性学的意義があると考えられた。雌の 150 および 300 ppm 群の肝臓の表面粗造、同 150 ppm 群の脾臓の腫大の発生頻度が対照群に比べ高かった。しかし、これらの変化は自然発生性の単核球形白血病に起因すると考えられ、検体投与とは関連性がないと判断された。その他にもいくつかの群間差がみられたが毒性学的意義はなく検体投与に起因しない変化と考えられた。

病理組織学的検査： 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として副腎、大動脈、脳、脊髄、眼および視神経、心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、膀胱、食道、胃(前胃部、腺胃部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巣、精巣上体、精のう、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、リンパ節(顎下・腸間

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。

膜)、大腿骨(骨髄を含む)、胸骨、坐骨神経、骨格筋、皮膚および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

主要な非腫瘍性病変を表Ⅲに、腫瘍性病変の発生を表Ⅳに、各群の腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数を表Ⅴに示す。

非腫瘍性病変;中間屠殺対象動物では、雌の 150 ppm 群で慢性腎症、同 300 ppm 群で下顎リンパ節の傍ろ胞細胞増生、雄の 20 および 150 ppm 群で肝臓の巣状壊死の発生頻度が対照群に比べ高かった。また、雄の 300 ppm 群では肝臓の胆管増生の発生頻度が低かった。しかし、これらの変化は用量相関性がみられないこと、最終屠殺対象動物では観察されなかったこと、あるいは片性のみの変化であったことから毒性学的意義の乏しい偶発的变化と考えられた。

全ての最終屠殺対象動物を一括評価すると、対照群に比べ、雌雄の 150 および 300 ppm 群で肝細胞肥大\*の発生頻度が用量相関的に高かった。また、雌雄の 300 ppm 群で膵臓の腺房細胞の巣状過形成が対照群に比べ高かった。これらの変化は検体投与と関連すると考えられた。一方、雌雄の 300 ppm 群で肝臓の胆管増生の発生頻度が用量相関性に低かったが、毒性学的意義は乏しいと考えられた。104 週後の最終屠殺動物のみの場合、雌の 150 および 300 ppm 群で卵巣の封入体嚢胞、300 ppm 群で乳腺の腺房および腺管の過形成の発生頻度が対照群に比べ高かった。しかし、全ての最終屠殺対象動物を一括評価すると、300 ppm 群の卵巣の封入体嚢胞および乳腺の腺管過形成には対照群との間に統計学的有意差は認められず、また乳腺に腫瘍性変化は観察されなかったことから、これらの変化の毒性学的意義は不明であった。

その他の雌雄の最終屠殺対象動物に観察された検体投与群と対照群間の群間差は、偶発的で検体投与との関連のない変化と考えられた。

【\* 申請者注: 肝細胞肥大について、90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-28)では小葉中心性 periacinar hepatocytic hypertrophy であった】

腫瘍性病変;中間屠殺対象動物において、各検体投与群に腫瘍性病変が散見されたが、いずれの病変も検体投与に起因する変化でないと考えられた。

全ての最終屠殺対象動物を一括評価すると、対照群に比べ、雄の 300 ppm 群および雌の 150 ppm 群で肝細胞腺腫の発生頻度が統計学的に有意に高かった。途中死亡あるいは切迫屠殺された動物では、雄の 300 ppm 群のみに有意差が認められ、最終屠殺動物のみでは雄の 150 および 300 ppm 群、雌の 150 ppm 群で有意差がみられた。これらの発生頻度を試験実施機関の最近の背景データおよび累積背景データと比較すると、最終屠殺動物の雄の 150 および 300 ppm 群の発生頻度は、背景データの範囲内であった。全ての最終屠殺対象動物を一括した場合の雌の 150 ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群では対照群と比較して有意に高かったが、300ppm 群では有意ではなく用量相関性はみられなかった。雌の 300 ppm 群を含めたその他の検体投与群の発生頻度も背景データの範囲内であった。発生頻度が背景データの範囲から逸脱し、投与に関連すると考えられたのは、雄の 300 ppm 群のみであった。雄の 300 ppm 群を含め、本腫瘍が直接の死因になった例はなく、また腫瘍発生時期の早期化を示唆する所見は認められなかった。雌の 150 ppm 群の変化は、用量相関性が認められないこと、および本群の発生頻度の背景データ逸脱の程度は軽度であることから、検体投与との関連性は乏しいと考えられた。

全ての最終屠殺対象動物を一括評価した場合あるいは最終屠殺動物のみの場合、雌の 300 ppm 群で下垂体腺腫、同 20 ppm 群で甲状腺傍ろ胞細胞癌の発生頻度が対照群に比べ有意に高く、300 ppm 群の子宮腺癌および同 150 ppm 群で単核球性白血病の発生頻度が高かった。しかし、背景データとの比較あるいは用量相関性を考慮すると、これらの変化は検体投与に起因しないと判断された。

その他の最終屠殺対象動物にみられた腫瘍は、いずれも本系統のラットに一般的に認められる種類であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

なお、総腫瘍発生頻度においては、雄の検体投与群の良性および悪性腫瘍数、総腫瘍数および腫瘍保有動物数は、対照群と同等であった。雌の 150 ppm 以下の群では、これら 3 項目に対照群との相違はみられなかったが、300 ppm では全最終屠殺対象動物および最終屠殺動物ともに悪性腫瘍の保有動物数のみが、対照群に比べ高かった。しかし、個々の腫瘍の原発部位は多岐にわたり、発生頻度はいずれも対照群と同等であったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

---

申請者注： 主要な腫瘍の発生率について、試験実施機関の最近の背景データおよび累積背景データを表 IV に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

考察および結論:雌雄の 150 および 300 ppm 群で著しい用量相関的な体重増加抑制が認められ、特に 300 ppm は最大耐量をはるかに越えていると考えられた。これらの群では、削瘦および後弯姿勢の発生頻度の増加(雌の 300 ppm 群)、食餌効率の増加(雌雄の 150 および 300 ppm 群)、小球性低色素性貧血の傾向(雌の 150 および 300 ppm 群、雄の 300 ppm 群)が認められ、いずれも検体投与に起因する変化と考えられた。雌雄の 150 および 300 ppm 群では肝臓重量の高値が、中間および最終屠殺時に認められ、最終屠殺時には病理組織学的変化(肝細胞肥大)を伴っていた。血液生化学的検査では雌雄の 150 と 300 ppm 群または 300 ppm 群でアルカリフォスファターゼ活性とA/G比の高値、コレステロール濃度の低値が持続的にみられた。中間屠殺時の肝臓の生化学的検査では、雄の 300 ppm 群では薬物代謝酵素であるチトクローム P450 活性が上昇した。これらのことから、上述の肝臓重量、血液生化学および病理組織学的変化は、肝臓の代謝機構の適応性変化を反映した変化であると考えられた。

病理学的検査では、検体投与に関連する非腫瘍性病変として、上述の肝細胞肥大のほか、雌雄の 300 ppm 群において膵臓の腺房細胞の巣状過形成の発生頻度の増加がみられたが、その毒性学的意義は不明であった。

腫瘍性病変では、雄の 300 ppm 群で肝細胞腺腫の発生率が対照群より高く、また試験実施機関の背景データを上回っていたため、投与に関連する変化と考えられた。しかし、検体濃度 300 ppm は、上述のように最大耐量をはるかに上回っており、また肝臓の代謝機構に生理的变化を惹起していることから、本群の肝細胞腺腫の発生は、検体の直接的な作用よりはむしろ過剰な検体投与による肝臓の代謝変化を反映した事象と考えられた。

以上のように、ラットの飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験において、雌雄の 150 および 300 ppm 群に体重増加抑制、血液学的、血液生化学的、臓器重量および病理組織学的影響がみられた。したがって、無毒性量(最大無作用量)は、雌雄とも 20 ppm(雄 0.82 mg/kg/日、雌 1.01 mg/kg/日)と判断された。最大耐量をはるかに越えた用量を投与された雄の 300 ppm 群のみで肝臓の良性腫瘍の軽度な増加が認められ、弱い催腫瘍性を有することが示唆された。雌では催腫瘍性はみられず、また雌雄ともに悪性腫瘍の増加は観察されなかった。

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。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
ヘマトクリット値	12 週						46 ±1	46 ±1	47 ±2	45 ±1↓	44 ±2↓
	背景 平均値						46 ± 6				
	データ 正常範囲						42 ~ 50				
	(%) 変動範囲						38 ~ 50				
	24 週						48 ±1	49 ±2	49 ±1	47 ±1↓	46 ±1↓
	背景 平均値						46 ± 1				
	データ 正常範囲						43 ~ 49				
	(%) 変動範囲						41 ~ 49				
	50 週	46 ±1	46 ±2	46 ±1	45 ±1↓	45 ±1↓	46 ±2	46 ±2	46 ±1	44 ±1↓	44 ±1↓
	背景 平均値	46 ± 1					48 ± 1				
	データ 正常範囲	44 ~ 48					44 ~ 51				
	(%) 変動範囲	45 ~ 48					45 ~ 50				
76 週						46 ±1	45 ±2↓	45 ±1	42 ±4↓	43 ±1↓	
背景 平均値						46 ± 1					
データ 正常範囲						42 ~ 46					
(%) 変動範囲						43 ~ 46					
102 週						43 ±3	45 ±2	45 ±2	41 ±3↓	39 ±4↓	
背景 平均値						46 ± 3					
データ 正常範囲						40 ~ 51					
(%) 変動範囲						38 ~ 49					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↑↓、↑↓で示した)。



表 1. 血液学的検査の背景データ

性 別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
ヘモグロビン濃度	12 週	15.5 ±0.5	15.6 ±0.4	15.8 ±0.4↓	15.3 ±0.3	15.7 ±0.3	15.8 ±0.5	15.9 ±0.4	15.8 ±0.4	15.3 ±0.5⇩	15.1 ±0.7↓
	背景 平均値	15.7 ± 0.5					15.8 ± 0.5				
	データ 正常範囲	14.7 ~ 16.7					14.9 ~ 16.7				
	(g%) 変動範囲	13.5 ~ 17.7					13.9 ~ 16.7				
	24 週						16.2 ±0.3	16.3 ±0.6	16.1 ±0.4	15.5 ±0.4↓	15.3 ±0.4↓
	背景 平均値						16.1 ± 0.4				
	データ 正常範囲						15.3 ~ 16.9				
	(g%) 変動範囲						14.4 ~ 17.0				
	50 週	15.6 ±0.4	15.6 ±0.5	15.8 ±0.3	15.1 ±0.3↓	15.3 ±0.3⇩	16.0 ±0.4	15.9 ±0.9	15.9 ±0.4	15.2 ±0.5↓	15.1 ±0.2↓
	背景 平均値	15.3 ± 0.2					15.9 ± 0.4				
データ 正常範囲	14.8 ~ 15.8					15.1 ~ 16.7					
(g%) 変動範囲	15.0 ~ 15.7					15.4 ~ 16.7					
76 週						16.1 ±0.4	15.7 ±0.7	15.8 ±0.4	14.5 ±1.4↓	14.9 ±0.3↓	
背景 平均値						15.9 ± 0.3					
データ 正常範囲						15.2 ~ 16.7					
(g%) 変動範囲						15.5 ~ 16.4					
102 週						15.3 ±1.0	15.7 ±0.7	15.8 ±0.5	14.3 ±0.9⇩	13.6 ±1.5↓	
背景 平均値						15.6 ± 0.9					
データ 正常範囲						13.8 ~ 17.3					
(g%) 変動範囲						13.3 ~ 16.9					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、⇩⇩: P<0.01、⇩⇩⇩: P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、⇩、⇩⇩で示した)。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
赤 血 球 数	24 週	8.44 ±0.23	8.52 ±0.26	8.50 ±0.26	8.26 ±0.13↓	8.27 ±0.27↓	8.00 ±0.20	8.05 ±0.30	7.92 ±0.21	7.83 ±0.24↓	7.94 ±0.22
	背景 平均値	9.06 ± 0.19					8.53 ± 0.21				
	データ 正常範囲	8.69 ~ 9.44					8.09 ~ 8.96				
	(mm <sup>3</sup> ) 変動範囲	8.62 ~ 9.44					7.96 ~ 9.01				
	50 週	9.26 ±0.23	9.31 ±0.30	9.40 ±0.21	9.03 ±0.18⇕	8.93 ±0.21↓					
	背景 平均値	9.03 ± 0.12									
	データ 正常範囲	8.76 ~ 9.31									
	(mm <sup>3</sup> ) 変動範囲	8.90 ~ 9.26									
	76 週						8.83 ±0.29	8.55 ±0.37↓	8.57 ±0.27↓	8.14 ±0.73↓	8.61 ±0.19
	背景 平均値						8.89 ± 0.20				
データ 正常範囲						8.44 ~ 9.34					
(mm <sup>3</sup> ) 変動範囲						8.46 ~ 9.10					
102 週	6.81 ±2.15	7.52 ±1.63	7.01 ±1.79	7.56 ±1.07	8.23 ±1.44↑						
背景 平均値	7.73 ± 1.29										
データ 正常範囲	5.20 ~ 10.25										
(mm <sup>3</sup> ) 変動範囲	2.49 ~ 10.60										

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、⇕⇓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、⇕、↓で示した)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
MCV	12 週	51 ±1	51 ±1	51 ±1	51 ±1	52 ±2↑	55 ±1	56 ±1	56 ±1⇕	55 ±1‡	54 ±1⇓
	背景 平均値	51 ± 3					54 ± 3				
	データ 正常範囲	45 ~ 56					48 ~ 59				
	(fL) 変動範囲	47 ~ 57					49 ~ 61				
	24 週	56 ±1	56 ±1	56 ±1	56 ±1⇕	56 ±1‡	60 ±1	60 ±1⇕	61 ±1⇕	60 ±1	58 ±1⇓
	背景 平均値	50 ± 1					54 ± 1				
	データ 正常範囲	47 ~ 53					52 ~ 56				
	(fL) 変動範囲	48 ~ 53					52 ~ 56				
	50 週	50 ±1	49 ±1	49 ±1	49 ±1	50 ±1‡	53 ±1	53 ±1	53 ±1	52 ±1⇓	51 ±1⇓
	背景 平均値	50 ± 1					55 ± 0				
データ 正常範囲	49 ~ 53					54 ~ 56					
(fL) 変動範囲	50 ~ 53					54 ~ 55					
76 週						53 ±1	52 ±1	53 ±1	52 ±1⇓	50 ±1⇓	
背景 平均値						51 ± 1					
データ 正常範囲						50 ~ 53					
(fL) 変動範囲						51 ~ 52					
102 週	58 ±11	54 ±4	56 ±10	52 ±4↓	50 ±3⇓	54 ±1	53 ±2	53 ±1	53 ±2⇓	51 ±2⇓	
背景 平均値	54 ± 3					56 ± 3					
データ 正常範囲	48 ~ 60					51 ~ 61					
(fL) 変動範囲	50 ~ 61					51 ~ 60					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、⇕ ⇓ : P<0.01、⇕⇓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、‡、⇕、⇓で示した)。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性 別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
MCH	12 週						19 ±1	19 ±1	19 ±1	19 ±0	18 ±1↓
	背景 平均値						19 ± 1				
	データ 正常範囲						17 ~ 20				
	(pg) 変動範囲						18 ~ 20				
	24 週						20 ±0	20 ±0	20 ±0	20 ±0⇕	19 ±0↓
	背景 平均値						19 ± 0				
	データ 正常範囲						18 ~ 19				
	(pg) 変動範囲						18 ~ 19				
	50 週						18 ±0	18 ±0	18 ±0	18 ±0†	17 ±0↓
	背景 平均値						18 ± 0				
データ 正常範囲						17 ~ 19					
(pg) 変動範囲						18 ~ 19					
76 週						18 ±0	18 ±0	18 ±0	18 ±1†	17 ±0↓	
背景 平均値						18 ± 0					
データ 正常範囲						18 ~ 18					
(pg) 変動範囲						18 ~ 18					
102 週		20 ±4	19 ±2	19 ±3	18 ±2⇓	17 ±1⇓	19 ±1	19 ±0	19 ±0	19 ±1⇕	18 ±1↓
背景 平均値						19 ± 1					
データ 正常範囲						17 ~ 20					
(pg) 変動範囲						17 ~ 20					
背景 平均値						19 ± 1					
データ 正常範囲						18 ~ 21					
(pg) 変動範囲						18 ~ 20					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、⇕⇓ : P<0.01、⇕⇓↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、†、⇕、⇓で示した)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
MCHC	12 週						34 ±1	35 ±1	34 ±1↑	34 ±1	34 ±1
	背景 平均値						35 ± 1				
	データ 正常範囲						32 ~ 37				
	(%) 変動範囲						32 ~ 37				
	24 週						34 ±1	34 ±1	33 ±1↓	33 ±1↓	33 ±1↓
	背景 平均値						35 ± 1				
	データ 正常範囲						34 ~ 36				
	(%) 変動範囲						34 ~ 36				
	50 週						35 ±1	35 ±1	35 ±1	34 ±1	34 ±0↓
	背景 平均値						34 ± 1				
データ 正常範囲						32 ~ 35					
(%) 変動範囲						33 ~ 34					
76 週						35 ±0	35 ±1	35 ±1	34 ±1↓	35 ±1	
背景 平均値						35 ± 1					
データ 正常範囲						34 ~ 36					
(%) 変動範囲						34 ~ 36					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した)。

表 I. 血液学的検査の背景データ

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
白血球数	12週	11.1 ±1.4	10.6 ±0.9	9.7 ±1.1↓	9.4 ±1.2↓	9.2 ±1.2↓	7.8 ±1.0	7.6 ±1.2	8.2 ±1.3	8.4 ±0.7	8.7 ±0.9↑
	背景 平均値	9.7 ± 2.0					5.9 ± 1.4				
	データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	5.8 ~ 13.6 6.0 ~ 21.3					3.1 ~ 8.7 2.5 ~ 11.0				
	24週						6.3 ±0.9	5.4 ±0.9	5.7 ±0.8♁	6.4 ±0.8	7.2 ±1.2↑
	背景 平均値						5.0 ± 1.1				
	データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲						2.9 ~ 7.2 3.4 ~ 7.5				
	50週						4.4 ±0.8	4.0 ±1.0	4.2 ±0.5	4.5 ±0.8	5.4 ±1.1↑
	背景 平均値						4.9 ± 1.1				
	データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲						2.4 ~ 7.3 3.3 ~ 6.9				
	好中球数	12週	2.5 ±0.8	2.2 ±0.8	2.2 ±0.5	1.7 ±0.4↓	1.9 ±0.5♁	1.4 ±0.4	1.5 ±0.6	1.4 ±0.6	1.0 ±0.4↓
背景 平均値		1.8 ± 1.0					1.0 ± 0.4				
データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲		0.0 ~ 3.7 0.8 ~ 9.0					0.3 ~ 1.8 0.6 ~ 2.5				
50週							2.2 ±0.7	2.4 ±1.3	2.9 ±1.8↑	2.1 ±0.5	1.8 ±0.4
背景 平均値							データなし				
データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲											
76週	3.2 ±2.4	3.1 ±1.1	3.3 ±1.1	2.7 ±1.1	2.1 ±0.6↓	1.7 ±1.0	1.7 ±1.0	1.2 ±0.3↓	1.5 ±0.4	1.2 ±0.3↓	
背景 平均値	2.6 ± 1.3					1.0 ± 0.2					
データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	0.0 ~ 5.4 1.2 ~ 5.0					0.5 ~ 1.5 0.7 ~ 1.4					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、♁♂ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、♁、♂、♁♂で示した)。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
リンパ球数	12週	8.4 ±1.6	8.2 ±0.9	7.4 ±0.9↓	7.5 ±1.0↓	7.2 ±0.9↓	6.3 ±0.7	5.9 ±1.2	6.6 ±1.0	7.3 ±0.8↑	7.5 ±0.8↑
	背景 平均値	7.2 ± 1.0					4.9 ± 1.0				
	データ 正常範囲	5.1 ~ 9.3					2.9 ~ 6.8				
	(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	5.0 ~ 10.5					3.0 ~ 8.1				
	24週						5.0 ±0.8	4.2 ±0.9↓	4.5 ±0.7↓	5.4 ±0.7	6.1 ±1.2↑
	背景 平均値						4.0 ± 0.9				
データ 正常範囲						2.3 ~ 5.8					
(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲						2.7 ~ 5.6					
好酸球数	50週	5.0 ±0.8	5.5 ±0.9↑	4.7 ±0.7	5.4 ±0.7	4.9 ±1.1	2.8 ±0.4	2.6 ±0.7	2.9 ±0.4	3.1 ±0.5	3.9 ±0.7↑
	背景 平均値	データなし					-				
	データ 正常範囲						-				
	(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲						0.2 ~ 8.4				
単球数	76週	0.1 ±0.1	0.1 ±0.0	0.2 ±0.0	0.1 ±0.1	0.1 ±0.0†					
	背景 平均値	0.1 ± 0.0									
	データ 正常範囲	0.0 ~ 0.2									
(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	0.1 ~ 0.2										
単球数	76週	0.5 ±0.4	0.4 ±0.1	0.5 ±0.1	0.4 ±0.1	0.4 ±0.1↓	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1	0.3 ±0.1‡	0.3 ±0.1
	背景 平均値	0.3 ± 0.1					0.1 ± 0.0				
	データ 正常範囲	0.0 ~ 0.2					0.0 ~ 0.2				
(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	0.1 ~ 0.2					0.1 ~ 0.2					

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、†、‡、‡で示した)。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
血小板数	12週						404 ±26	401 ±20	403 ±21	405 ±27	386 ±25↓
	背景 平均値 データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲						447 ± 31 384 ~ 509 380 ~ 547				
	50週	568 ±44	564 ±37	532 ±55↓	585 ±39	591 ±51					
	背景 平均値 データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	544 ± 46 442 ~ 646 478 ~ 631									
	76週						545 ±73	561 ±56	547 ±35	602 ±102↑	616 ±59↑
	背景 平均値 データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲						データなし				
	102週	559 ±175	664↑ ±195	631 ±189	648 ±123	539 ±108	496 ±73	517 ±79	534 ±43	571 ±121↑	599 ±93↑
	背景 平均値 データ 正常範囲 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )変動範囲	606 ± 168 267 ~ 945 171 ~ 964					500 ± 67 365 ~ 634 302 ~ 636				
PT	24週	15.9 ±1.7	15.4 ±0.5	15.2 ±1.1↓	15.4 ±0.6	15.5 ±0.9					
	背景 平均値 データ 正常範囲 (秒) 変動範囲	14.6 ± 0.3 13.9 ~ 15.2 14.1 ~ 14.9									
	50週	13.7 ±0.5	13.9 ±0.8	14.0 ±0.7	13.8 ±0.9	14.2 ±0.5↑	15.6 ±0.8	15.5 ±0.5	15.0 ±0.7↓	15.5 ±0.8	15.6 ±0.9
	背景 平均値 データ 正常範囲 (秒) 変動範囲	14.3 ± 0.3 13.7 ~ 15.0 143.8 ~ 14.9					12.8 ± 0.4 11.9 ~ 13.7 12.3 ~ 13.6				

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓、↑↓で示した)。



表 II: 肝臓重量の実験値と背景データの比較

		性		雄					雌				
		用量 (ppm)		0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
中間屠殺動物	絶対値	実験値	平均値	16.2	16.5	16.9	↑18.9	17.6	7.5	8.1	↑9.5	↑12.9	↑12.6
		(g)	SD*	2.1	0.8	2.2	2.1	1.3	0.8	0.7	0.6	1.0	0.7
		背景	平均値±SD	16.5±2.0					8.3±1.0				
		データ	正常範囲**	12.4~20.5					6.4~10.3				
		(g)	変動範囲***	12.7~22.1					6.1~12.0				
	相対値 (対体重比)	実験値	平均値	3.54	3.56	3.61	↑4.21	↑4.46	3.01	↑3.40	↑3.88	↑5.42	↑6.13
		(g)	SD*	0.27	0.15	0.21	0.25	0.22	0.25	0.25	0.25	0.37	0.27
		背景	平均値±SD	3.56±0.33					3.38±0.35				
データ		正常範囲	2.89~4.22					2.68~4.09					
	(g)	変動範囲	2.89~4.61					2.49~4.46					
最終屠殺動物	絶対値	実験値	平均値	15.1	↑17.0	↑17.5	↑19.8	↑19.0	11.1	11.2	↑11.9	↑15.2	↑14.6
		(%)	SD	1.8	2.1	2.1	3.2	2.2	1.7	1.6	1.5	2.8	1.7
		背景	平均値±SD	17.5±2.6					12.4±2.2				
		データ	正常範囲	12.4~22.6					7.9~16.9				
		(%)	変動範囲	10.0~29.6					6.4~22.2				
	相対値 (対体重比)	実験値	平均値	3.71	↑4.08	↑4.18	↑5.27	↑5.47	3.74	3.69	↑3.91	↑5.62	↑6.26
		(%)	SD	0.46	0.66	0.43	1.03	0.61	0.36	0.50	0.37	1.04	0.60
		背景	平均値±SD	4.03±0.69					3.91±0.66				
データ		正常範囲	2.65~5.42					2.59~5.24					
	(%)	変動範囲	2.36~6.99					2.32~7.05					

Behrens-Fisher 検定または Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

\*SD: 標準偏差

\*\*正常範囲: 95%信頼限界(平均値±2×SD)

\*\*\*変動範囲: 最小値~最大値

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。

表 III: 非腫瘍性病変発生頻度、中間屠殺対象動物－ 全中間屠殺対象動物

臓器	変化	性					雌					
		用量 (ppm)	0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
腎臓	検査動物数		10	10	10	10	8	10	10	10	10	10
	慢性腎症		6	9	8	7	2	1	1	3	↑9	2
リンパ節 (下顎)	検査動物数		10	10	10	9	8	10	10	10	10	10
	傍ろ胞細胞増生		1	1	3	2	0	0	2	2	1	↑5
肝臓	検査動物数		10	10	10	10	8	10	10	10	10	10
	好塩基性小増殖巣		0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	明細胞性小増殖巣		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆管増生		9	7	8	6	↓2	5	4	8	1	2
	巣状壊死(炎症性細胞浸潤を伴う)		3	4	↑9	↑9	6	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率法: ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 III: 非腫瘍性病変発生頻度、最終屠殺対象動物— 途中死亡・切迫屠殺動物<A>

臓器	変化	性 用量(ppm)	雄					雌				
			0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
腎臓		検査動物数	24	20	21	32	15	15	12	12	14	13
		慢性腎症	21	20	21	30	13	12	10	11	14	12
肝臓		検査動物数	24	20	21	31	15	15	12	12	14	13
		肝細胞肥大	0	0	0	3	1	0	0	0	1	↑5
		好塩基性小増殖巣	1	2	2	3	0	0	0	1	2	0
		明細胞性小増殖巣	1	0	2	0	1	0	0	0	0	1
		好酸性小増殖巣	2	3	0	3	2	1	0	1	0	1
		門脈域胆管増生、結合織増生、炎症	9	7	8	↓3	↓0	2	2	1	1	0
		海綿状変性	2	2	5	7	2	1	0	0	1	1
乳腺		検査動物数	24	20	21	32	15	15	12	12	14	13
		腺房過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
		腺管過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓		検査動物数	23	20	21	32	15	15	12	11	14	12
		腺房細胞巣状過形成	0	0	0	1	3	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率法: ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 III: 非腫瘍性病変発生頻度、最終屠殺対象動物－ 最終屠殺動物<B>

臓器	変化	性 用量(ppm)	雄					雌				
			0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
腎臓	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42
	慢性腎症		31	35	34	23	40	40	43	43	41	39
肝臓	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42
	肝細胞肥大		0	0	0	3	↑13	0	0	1	↑23	↑39
	好塩基性小増殖巣		7	10	14	5	8	10	12	18	4	8
	明細胞性小増殖巣		5	3	4	2	7	6	2	6	3	8
	好酸性小増殖巣		12	8	14	11	↓5	3	6	5	6	5
	門脈域胆管増生、結合織増生、炎症		24	29	24	↓3	↓3	9	10	15	↓1	↓0
	海綿状変性		2	3	↑11	6	6	0	1	0	0	0
乳腺	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42
	腺房過形成		1	1	0	0	0	1	4	5	3	↑9
	腺管過形成		0	0	0	0	0	0	2	3	1	↑6
卵巢	検査動物数		-	-	-	-	-	40	43	43	41	42
	封入体嚢胞		-	-	-	-	-	2	6	3	↑10	↑9
脾臓	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42
	腺房細胞巣状過形成		1	0	2	3	↑12	1	1	2	7	↑10

Fisher 直接確率法: ↑ ↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、↑↓:P<0.001

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 III: 非腫瘍性病変発生頻度、最終屠殺対象動物 - 全最終屠殺対象動物<A+B>

臓器	変化	性 用量(ppm)	雄					雌				
			0	5	20	150	300	0	5	20	150	300
腎臓		検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
		慢性腎症	52	55	55	53	53	52	53	54	55	51
肝臓		検査動物数	55	55	55	54	55	55	55	55	55	55
		肝細胞肥大	0	0	0	↑6	↑14	0	0	1	↑24	↑44
		好塩基性小増殖巣	8	12	16	8	8	10	12	19	6	8
		明細胞性小増殖巣	6	3	6	2	8	6	2	6	3	9
		好酸性小増殖巣	14	11	14	14	7	4	6	6	6	6
		門脈域胆管増生、結合織増生、炎症	33	36	32	↓6	↓3	11	12	16	↓2	↓0
		海綿状変性	4	5	↑16	↑13	8	1	1	0	1	1
乳腺		検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
		腺房過形成	1	1	0	0	0	1	5	6	5	↑11
		腺管過形成	0	0	0	0	0	1	2	3	1	6
卵巢		検査動物数	-	-	-	-	-	55	55	55	55	55
		封入体嚢胞	-	-	-	-	-	3	6	5	↑11	10
脾臓		検査動物数	54	55	55	55	55	55	55	54	55	54
		腺房細胞巣状過形成	1	0	2	4	↑15	1	1	2	7	↑11

Fisher 直接確率法: ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

表 IV: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物— 途中死亡・切迫屠殺動物<A>

臓器	変化	性		雄					雌				
		用量(ppm)	0	5	20	150	300	0	5	20	150	300	
副腎	検査動物数		24	20	21	32	15	15	12	12	14	13	
	褐色細胞腫 (B)		2	1	3	0	1	0	0	1	0	1	
肝臓	検査動物数		24	20	21	31	15	15	12	12	14	13	
	肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	0	
下垂体	検査動物数		24	20	20	32	14	14	11	10	13	12	
	腺腫 (B)		3	2	0	6	2	7	5	3	0	5	
	癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
精巣	検査動物数		24	20	21	32	14	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)		19	17	17	28	12	-	-	-	-	-	
甲状腺	検査動物数		24	20	21	32	15	15	12	11	14	13	
	傍ろ胞細胞腫 (B)		0	1	2	2	0	0	0	2	0	0	
	傍ろ胞細胞癌 (M)		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮	検査動物数		-	-	-	-	-	15	12	12	14	13	
	腺癌 (M)		-	-	-	-	-	0	1	1	0	0	
造血器系 腫瘍	検査動物数		24	20	21	32	15	15	12	12	14	13	
	単核球性白血病 (M)		9	10	11	16	7	5	5	3	↑10	5	
皮膚	検査動物数		12	9	10	13	3	5	5	8	5	2	
	線維腫 (B)		2	2	4	3	1	0	0	1	0	0	
	線維肉腫 (M)		1	3	0	0	1	0	0	0	1	0	
	乳頭腫 (B)		2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
背景 データ	肝臓: 肝細胞腺腫 (B)		最近の背景値*: 0.0~9.7% 累積背景値**: 0.0~9.8%					最近の背景値: 0.0~10.5% 累積背景値: 0.0~10.5%					
	下垂体: 腺腫 (B)		最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~45.0%					最近の背景値: - 累積背景値: 23.5~72.7%					
	癌 (M)		最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~12.5%					最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~28.6%					
	子宮: 腺癌 (M)		-					最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~23.1%					

Fisher 直接確率法(片側): ↑ ↓ : P<0.05

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

\* 最近の背景値: 1985年~1988年に投与を開始した試験

\*\* 累積背景値: 1979年~1988年に投与を開始した試験

表 IV: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物— 最終屠殺動物<B>

臓器	変化	性		雄					雌				
		用量(ppm)	0	5	20	150	300	0	5	20	150	300	
副腎	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42	
	褐色細胞腫 (B)		3	7	9	3	0	1	0	3	0	0	
肝臓	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42	
	肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	↑4	↑6	0	2	0	↑5	3	
下垂体	検査動物数		31	34	34	23	38	39	43	43	41	42	
	腺腫 (B)		3	6	5	3	5	8	11	7	11	↑18	
	癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	3	1	1	
精巣	検査動物数		31	35	34	23	40	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)		30	35	33	23	40	-	-	-	-	-	
甲状腺	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42	
	傍ろ胞細胞腫 (B)		5	3	5	1	4	2	2	5	4	1	
	傍ろ胞細胞癌 (M)		0	3	0	0	4	0	4	↑5	0	1	
子宮	検査動物数		-	-	-	-	-	40	43	43	41	42	
	腺癌 (M)		-	-	-	-	-	0	1	0	0	4	
造血器系 腫瘍	検査動物数		31	35	34	23	40	40	43	43	41	42	
	単核球性白血病 (M)		7	15	11	3	9	4	5	6	6	8	
皮膚	検査動物数		16	13	19	7	10	11	8	9	9	9	
	線維腫 (B)		1	0	5	1	0	0	1	1	0	0	
	線維肉腫 (M)		0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
	乳頭腫 (B)		0	2	1	1	0	0	1	0	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)		3	1	3	0	0	0	1	1	1	0	
背景 データ	肝臓: 肝細胞腺腫 (B)		最近の背景値*: 0.0~13.0% 累積背景値**: 0.0~20.0%					最近の背景値: 0.0~6.5% 累積背景値: 0.0~7.7%					
	下垂体: 腺腫 (B)		最近の背景値: 0.0~50.0% 累積背景値: 7.1~50.0%					最近の背景値: 16.7~72.2% 累積背景値: 16.7~72.2%					
	癌 (M)		最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~7.1%					最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~11.1%					
	子宮: 腺癌 (M)		-					最近の背景値: - 累積背景値: 0.0~6.3%					

Fisher 直接確率法(片側): ↑ ↓ :P<0.05

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

\* 最近の背景値: 1985年~1988年に投与を開始した試験

\*\* 累積背景値: 1979年~1988年に投与を開始した試験

表 IV: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物－ 全最終屠殺対象動物<A+B>

臓器	変化	性		雄					雌				
		用量(ppm)	0	5	20	150	300	0	5	20	150	300	
副腎	検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	
	褐色細胞腫 (B)		5	8	12	3	1	1	0	4	0	1	
肝臓	検査動物数		55	55	55	54	55	55	55	55	55	55	
	肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	4	↑10	0	2	0	↑5	3	
	肝細胞癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	検査動物数		55	54	54	55	52	53	54	53	54	54	
	腺腫 (B)		6	8	5	9	7	15	16	10	11	23	
	癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	3	2	2	
精巣	検査動物数		55	55	55	55	54	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)		49	52	50	51	52	-	-	-	-	-	
甲状腺	検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	54	55	55	
	傍ろ胞細胞腫 (B)		5	4	7	3	4	2	2	7	4	1	
	傍ろ胞細胞癌 (M)		2	3	0	0	4	0	4	↑5	0	1	
子宮	検査動物数		-	-	-	-	-	55	55	55	55	55	
	腺癌 (M)		-	-	-	-	-	0	2	1	0	4	
造血器系 腫瘍	検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	
	単核球性白血病 (M)		16	25	22	19	16	9	10	9	16	13	
乳腺	検査動物数		4	0	3	1	0	9	3	7	6	4	
	線維腫 (B)		3	0	2	0	0	8	2	7	5	2	
	腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	
皮膚	検査動物数		28	22	29	20	13	16	13	17	14	11	
	基底細胞腫 (B)		0	0	3	2	1	0	0	0	1	0	
	線維腫 (B)		3	2	9	4	1	0	1	2	0	0	
	線維肉腫 (M)		1	5	1	1	1	0	0	0	1	0	
	乳頭腫 (B)		2	3	3	1	0	0	1	0	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)		3	1	3	0	0	0	1	1	1	0	

Fisher 直接確率法 (片側): ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍



表 IV: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物－ 全最終屠殺対象動物<A+B>

		性	雄	雌
背景 データ	肝臓:	肝細胞腺腫 (B)	最近の背景値*: 0.0~8.0% 累積背景値**: 0.0~12.0%	最近の背景値: 0.0~8.0% 累積背景値: 0.0~8.0%
		肝細胞癌 (M)	最近の背景値: 0.0~2.0% 累積背景値: 0.0~2.0%	最近の背景値: 0.0~2.0% 累積背景値: 0.0~2.0%
	下垂体:	腺腫 (B)	最近の背景値: 6.0~48.0% 累積背景値: 6.0~48.0%	最近の背景値: 22.9~61.7% 累積背景値: 22.9~61.7%
		癌 (M)	最近の背景値: 0.0~8.0% 累積背景値: 0.0~8.0%	最近の背景値: 0.0~16.0% 累積背景値: 0.0~16.0%
	甲状腺:	傍ろ胞細胞 癌 (M)	最近の背景値: 0.0~8.2% 累積背景値: —	最近の背景値: 0.0~8.2% 累積背景値: —
	子宮:	腺癌 (M)	—	最近の背景値: 0.0~6.0% 累積背景値: 0.0~9.1%
	造血器 系	単核球性白 血病 (M)	最近の背景値: 14.0~38.0% 累積背景値: —	最近の背景値: 4.0~20.0% 累積背景値: —

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

\* 最近の背景値: 1985年~1988年に投与を開始した試験

\*\* 累積背景値 : 1979年~1988年に投与を開始した試験

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 V: 腫瘍総数および腫瘍保有動物数、最終屠殺対象動物— 全最終屠殺対象動物<A+B>

	性	雄					雌				
		用量 (ppm)	0	5	20	150	300	0	5	20	150
検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
(1) 良性腫瘍*	腫瘍総数	32	32	55	34	25	33	30	38	38	35
	腫瘍保有動物数	25	25	33	23	22	25	26	30	29	30
(2) 悪性腫瘍	腫瘍総数	30	38	32	26	27	16	17	22	25	28
	腫瘍保有動物数	26	32	30	24	24	15	15	19	23	↑27
(3) 総原発腫瘍 ((1)+(2))	腫瘍総数	62	70	87	60	52	49	47	60	63	63
	腫瘍保有動物数	40	42	45	41	40	33	35	37	43	44

Fisher 直接確率法 (片側): ↑ ↓ : P<0.05

\* 精巢の間細胞腫は、雄の各群の大部分の動物に認められていることから、表 V には含めない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験

(資料 T-33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 系マウス

投与開始時 5~6 週齢(体重 雄 17~29 g、雌 19~25 g)

試験期間および群構成:

	1 群当り動物数		投与開始および終了日
	雄	雌	
投与後 52 週時 中間屠殺対象動物	12	12	1989 年 5 月 25 日~1990 年 5 月 31 日
投与後 78 週時 最終屠殺対象動物	52	52	1989 年 5 月 25 日~1990 年 12 月 6 日

試験方法: 検体を 0、30、500 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、最終的に 78 週間(1.5 年間)にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

最終屠殺対象動物の時期別の累積死亡動物数を次表に示す。

各検体投与群の死亡率は対照群と同等であり、検体投与の影響はみられなかった。

雌雄の検体投与群の外見および行動に影響はみられなかった。また、体表あるいは触知可能な腫瘤の発生頻度には、検体投与に起因する変化はみられなかった。

性 別		雄				雌			
		0	30	500	1000	0	30	500	1000
投与群(ppm)		0	30	500	1000	0	30	500	1000
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
累積 死亡数	投与開始-52 週	9	8	7	2	1	2	2	2
	投与開始-78 週	19	20	20	12	6	10	9	4
累積死亡率(%)		37	38	38	23	12	19	17	8

体重変化: 全動物の体重を投与開始後 14 週までは週 1 回、14 週以降は 2 週間に 1 回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

各群の体重および投与開始後から 78 週時までの体重増加量を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	30	500	1000	0	30	500	1000
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
体重 (g)	26 週時	43.7	42.9	40.5	40.5	32.1	32.9	31.0	29.6
	52 週時	46.2	48.2	43.4	41.7	37.0	37.8	35.8	32.1
	78 週時	45.5	47.6	44.1	41.6	36.8	37.5	34.9	31.2
体重増加量: 0-78 週増加量		20.9	23.0	19.7	↓15.6	15.4	15.7	13.4	↓9.4

Student t 検定; ↑↓ P<0.01

雌雄の 500 および 1000ppm 群の体重増加量が、対照群に比べて用量相関的に低く、検体投与に起因する変化と考えられた。

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量を毎週測定した。食餌効率(飼料要求率、摂餌量/体重増加量×100)も算出した。

全投与期間の総摂餌量および投与後 14 週時までの平均食餌効率を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	30	500	1000	0	30	500	1000
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
摂餌量 1-78 週累積 対照群比 (%)		100	102	101	100	100	101	102	98
食餌効率 1-14 週平均値 対照群比 (%)		100	102	115	135	100	104	110	139
1-78 週平均値 対照群比 (%)		100	89	106	135	100	100	113	172

雄の 1000 ppm 群の全投与期間を通した摂餌量は、対照群と同等であったが、投与 20 週まで高い傾向にあった。雌の 1000 ppm 群の全投与期間を通した摂餌量は、対照群に比べわずかに低値であった。雌雄の 500 および 1000 ppm 群の食餌効率は、対照群に比べて高かった。これらの変化は、検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量: 検体投与濃度、摂餌量および体重から、各検体投与群の全試験期間における 1 日あたりの平均検体摂取量を算出し、次表に示した。

性 別	雄			雌		
投与群 (ppm)	30	500	1000	30	500	1000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	3.6	64.4	132.1	4.2	71.3	162.0

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。

血液学的検査：50週時に全ての中間屠殺動物および76週時に全ての最終屠殺動物について、後部眼窩静脈叢から採血した。また、切迫屠殺動物についても可能な限り採血した。ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分比および血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)および平均赤血球色素濃度(MCHC)を算出した。対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		30	500	1000	30	500	1000
ヘマトクリット値	76週			↓95			
ヘモグロビン濃度	50週		↓95				
	76週		↓95	↓94			
赤血球数	76週			↓95			
MCHC	50週	↓100		↓97			
	76週	↑103			↓100		↓97
MCH	76週		↓94				
白血球数	50週						↑164
	76週	↑112		↓78			
白血球百分比	好中球	50週		↓56			
	リンパ球	50週					↑170
	76週	↑104		↓76			
血小板数	50週						↑121
	76週						↑112

Student t 検定； ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

(投与群と対照群の値が等しい場合、↓、↑で示した)。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

中間および最終屠殺動物において、雌の1000 ppm群では対照群に比べ血小板数が高値であったが、関連性のある重要な病理組織学的変化がみられなかったため毒性学的意義は乏しいと考えられた。その他の統計学的有意差のみられた項目は、試験実施機関の背景データ(表1)内の変化であり、また雌雄いずれかの性で、中間あるいは最終屠殺のいずれかのみのみみられた変化であったため、毒性学的意義のない変化と考えられた。

臓器重量：52週時の中間屠殺および78週時の最終屠殺時に全ての屠殺動物を対象として、解剖ののち、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)および子宮の重量を測定した。また、対体重比および対脳重量比も算出した。対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		30	500	1000	30	500	1000
体重	52週	↑ 110					↓ 84
	78週			↓ 91			↓ 85
脳	52週 重量						↓ 93
	78週 対体重比						↑ 113
心臓	52週 対体重比			↑ 131			↑ 126
	78週 対体重比		↑ 113	↑ 113			↑ 118
	52週 対脳重量比						↑ 114
腎臓	78週 重量					↑ 109	↑ 112
	52週 対体重比				↑ 119		↑ 130
	78週 対体重比		↑ 109			↑ 114	↑ 129
	52週 対脳重量比					↑ 115	↑ 119
	78週 対脳重量比					↑ 109	↑ 114
肝臓	52週 重量					↑ 141	↑ 132
	78週 重量					↑ 117	↑ 120
	52週 対体重比			↑ 118	↑ 123	↑ 142	↑ 156
	78週 対体重比					↑ 123	↑ 139
	52週 対脳重量比					↑ 142	↑ 142
	78週 対脳重量比					↑ 116	↑ 121
肺	52週 対体重比			↑ 135			
	78週 対体重比						↑ 112
脾臓	78週 重量		↓ 72			↓ 69	↓ 64
	78週 対体重比		↓ 75				
	78週 対脳重量比		↓ 72				↓ 65
精巣	52週 対体重比	↓ 85			—	—	—
甲状腺	52週 重量					↓ 71	
	78週 対体重比						↑ 120

Behrens-Fisher 検定又は Dunnett 検定; ↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01.

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

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

—: データなし

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。

中間および最終屠殺動物の雌の 500 および 1000 ppm 群で肝臓の絶対重量および相対重量の高値、雌の 500 および 1000ppm 群の腎臓の絶対重量および雌の 500ppm 群の 52 週の対体重比を除く腎臓の相対重量の高値、最終屠殺動物の雌の 1000 ppm 群で心臓の相対重量(対体重比)の高値が認められた。しかし、これらの臓器に病理組織学的変化は認められなかった。肝臓重量の変化は、恐らく代謝の変化を反映したものと考えられたが、腎臓重量の変化は不明である。その他は、体重の群間差に起因した変化、中間あるいは最終屠殺のいずれかのみにもみられた変化、又は用量相関性のない変化であり、検体投与に起因しないと考えられた。

肉眼的病理検査： 全ての動物を対象として、屠殺・解剖時に肉眼的病理検査を実施した。

種々の病変が観察されたが、対照群と比較して統計学的に有意に増加したのは 1000 ppm 群雄の胃壁肥厚のみであった。胃の病理所見として腺胃部の異形成が認められるが、1000 ppm 群雄では統計学的に有意な発生数ではなかった。

病理組織学的検査： 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として副腎、大動脈、脳、脊髓、眼および視神経、心臓、肺、気管、肝臓(胆嚢)、脾臓、膵臓、腎臓、膀胱、食道、胃(前胃部、腺胃部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巣、精巣上体、精のう、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、リンパ節(顎下・腸間膜)、大腿骨(骨髄を含む)、胸骨、坐骨神経、骨格筋、皮膚および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

主要な非腫瘍性病変を表 II に、腫瘍性病変の発生を表 III に、各群の腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数を表 IV に示す。

非腫瘍性病変 中間屠殺対象動物にみられた変化は、本系統の同週齢のマウスでは一般にみられる変化であり、かつ用量相関性もみられないことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

最終屠殺対象動物の各検体投与群にみられた変化も、大部分が対照群に比較した場合の発生頻度の低下であったため、毒性学的意義のない偶発的な変化と判断された。

最終屠殺対象動物の雌における胃の腺胃部異形成の発生頻度および他の試験の対照データを次表に示す。

用量 (ppm)	本試験: 雌				他試験: 雌*	
	0	30	500	1000	0	0
発生頻度	1/52	↑ 9/52	↑ 8/52	↑ 8/52	7/52	8/52

Fisher 直接確率法; ↑ ↓ : p<0.05

\*: 比較対象となる同種 78 週間マウス発がん性試験の 2 試験の雌の対照群について、本試験の病理担当者が組織学的検査を行った。

最終屠殺動物および全ての最終屠殺対象動物の雌の検体投与群において、胃の腺胃部異形成の発生頻度が対照群に比べ、有意に高かった。しかし、これらの発生頻度は試験実施機関における他の CD-1 マウスにおける発がん性試験の対照群の値と同等であり、また用量相関性もみられなかったことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

**腫瘍性病変** 中間および最終屠殺対象動物において、各検体投与群に腫瘍性病変が散見されたが、いずれの病変も本系統の同週齢のマウスでは一般にみられる変化であり、かつ用量相関性もみられないことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。検体投与に関連した腫瘍発生頻度あるいは腫瘍発生の早期化はみられず、又腫瘍保有動物数、腫瘍総数および良性・悪性腫瘍数に変化はみられなかった。最終屠殺対象動物の雄の 500 および 1000 ppm 群における肝細胞癌の発生頻度は対照群に比べ低かった。

**考察および結論：** 雌雄の 500 および 1000 ppm 群で用量相関的な体重増加抑制が認められ、特に雌雄の 1000 ppm 群では著しかった。同時にこれらの群では、食餌効率の増加もみられた。これらの変化から、雌雄の 1000 ppm 群は最大耐量を越える用量と考えられた。

中間および最終屠殺時の肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、検体投与に起因する変化は認められず、また臓器重量にみられた変化は対照群との体重差に起因する変化、中間あるいは最終屠殺のいずれかのみにもみられた変化、又は用量相関性のない変化と判断された。

以上のように、本剤のマウスの 78 週間飼料混入投与による発がん性試験において、雌雄の 500 および 1000 ppm 群で体重増加抑制および飼料効率の増加がみられた。したがって、最大無作用量(無毒性量)は雌雄とも 30 ppm 群(雄 3.6 mg/kg/日、雌 4.2mg/kg/日)と判断された。また、発がん性は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 血液学的検査の背景データ

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	30	500	1000	0	30	500	1000
ヘマトクリット値	76 週	42±5	40±6	40±2	40±2↓				
	背景データ 平均値	42 ± 5							
	(g) 正常範囲 変動範囲	33 ~ 51 23 ~ 58 (N = 71)							
ヘモグロビン濃度	50 週	14.2±0.9	14.4±0.7	13.5±0.8↓	13.9±0.5				
	背景データ 平均値	13.9 ± 1.5							
	(g%) 正常範囲 変動範囲	10.9 ~ 16.9 7.6 ~ 15.8 (N = 30)							
赤血球数	76 週	13.6±1.6	13.3±1.7	12.9±0.7↓	12.8±0.7↓				
	背景データ 平均値	13.6 ± 1.5							
	(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲	10.7 ~ 16.5 7.6 ~ 18.9 (N = 71)							
MOHC	76 週	8.41±1.13	8.38±1.40	8.26±0.49	7.96±0.51↓				
	背景データ 平均値	8.26 ± 0.96							
	(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲	6.43 ~ 10.19 5.59 ~ 10.07 (N = 71)							
MOHC	50 週	32±1	32±1↑	32±1	32±1↓				
	背景データ 平均値	33 ± 2							
	(%) 正常範囲 変動範囲	29 ~ 37 30 ~ 37 (N = 30)							
白血球数	76 週	32±1	33±1↑	32±1	32±1	33±1	33±1↑	33±1	32±1↓
	背景データ 平均値	33 ± 1				33 ± 1			
	(g%) 正常範囲 変動範囲	31 ~ 34 31 ~ 34 (N = 71)				31 ~ 34 31 ~ 34 (N = 72)			
白血球数	50 週					2.8±1.4	3.7±1.2	3.4±1.1	4.6±2.3↑
	背景データ 平均値					3.9 ± 1.8			
	(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲					0.3 ~ 7.4 1.1 ~ 7.7 (N = 31)			
白血球数	76 週	6.5±2.6	7.3±5.1↑	4.0±1.5	5.1±1.8↓				
	背景データ 平均値	6.4 ± 3.0							
	(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲	0.3 ~ 12.5 2.1 ~ 21.2 (N = 71)							

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓で示した)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	30	500	1000	0	30	500	1000
好中球	50 週	1.6±0.7	1.4±0.6	1.6±0.8	0.9±0.3↓				
	背景データ 平均値 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲	1.7 ± 0.8 0.0 ~ 3.4 0.5 ~ 3.6 (N = 21)							
	76 週	4.5±1.7	4.7±2.5↑	2.8±1.3	3.4±1.2↓				
リンパ球	50 週					2.0±1.1	2.7±0.9	2.7±1.0	3.4±1.7↑
	背景データ 平均値 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲					2.5 ± 1.3 0.0 ~ 5.2 0.7 ~ 4.9 (N = 21)			
	76 週	4.5±1.7	4.7±2.5↑	2.8±1.3	3.4±1.2↓				
血小板数	50 週					956±131	1010±153	1024±102	1157±194↑
	背景データ 平均値 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲					749 ± 111 502 ~ 996 579 ~ 940 (N = 10)			
	76 週					1037±182	1083±199	1087±235	1161±173↑
血小板数	50 週					956±131	1010±153	1024±102	1157±194↑
	背景データ 平均値 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) 正常範囲 変動範囲					468 ± 111 244 ~ 692 285 ~ 765 (N = 47)			
	76 週					1037±182	1083±199	1087±235	1161±173↑

Student t 検定; ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

(投与群と対照群の値が等しい場合、↑、↓で示した)。

表 II: 主要非腫瘍性病変発生頻度、最終屠殺対象動物— 途中死亡・切迫屠殺動物<A>

臓器	変化	性	雄				雌			
		用量 (ppm)	0	30	500	1000	0	30	500	1000
眼 (左)	検査動物数		16	20	15	6	6	9	11	4
	レンズの変性		1	0	0	0	0	2	2	0
リンパ節 (下顎部)	検査動物数		19	19	20	12	6	9	11	3
	傍濾胞細胞増生		0	0	1	0	1	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数		16	19	16	10	4	9	11	3
	洞内赤血球遊走、赤血球貧食		2	4	0	0	3	1	2	0
肝臓	検査動物数		19	21	20	12	6	10	11	4
	肝細胞の脂肪化(小葉辺縁)		1	0	0	2	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤を伴う限局性壊死		0	1	0	0	0	3	2	0
脾臓	検査動物数		18	21	19	12	6	9	11	4
	髓外造血		11	8	6	2	1	1	3	1
胃	検査動物数		18	21	19	11	6	10	11	4
	異形成(腺胃部)		1	4	2	1	0	1	1	1
顎下腺 (左)	検査動物数		52	51	52	52	52	52	51	52
	リンパ球浸潤		4	1	0	0	8	7	4	↓0
卵巣 (右左)	検査動物数		-	-	-	-	6	10	10	4
	包性嚢胞		-	-	-	-	0	3	3	0
坐骨神経 (左)	検査動物数		19	21	20	12	6	10	11	3
	軸索変性		1	2	0	0	0	0	1	0

Fisher 直接確率法: ↑ ↓ p<0.05; ↑↓ p<0.01; ↑↓ p<0.001.

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 II: 主要非腫瘍性病変発生頻度、最終屠殺対象動物－ 最終屠殺対象動物<B>

臓器	変化	性	雄				雌			
		用量 (ppm)	0	30	500	1000	0	30	500	1000
眼 (左)		検査動物数	32	31	32	40	46	42	41	48
	レンズの変性		5	0	1	2	15	↓6	↓4	↓1
リンパ節 (下顎部)		検査動物数	33	28	31	39	43	39	40	48
	傍濾胞細胞増生		2	0	0	2	0	1	↑4	2
リンパ節 (腸間膜)		検査動物数	32	31	31	39	46	40	40	44
	洞内赤血球遊走、赤血球貧食		12	13	5	6	11	6	5	5
肝臓		検査動物数	33	31	32	40	46	42	41	48
	肝細胞の脂肪化(小葉辺縁)		9	4	6	4	10	10	3	↓1
	炎症性細胞浸潤を伴う限局性壊死		3	1	0	1	0	1	↑4	2
脾臓		検査動物数	33	31	32	40	45	42	41	47
	髄外造血		15	8	↓5	22	7	3	1	2
胃		検査動物数	33	31	32	40	46	42	41	48
	異形成(腺胃部)		6	4	8	11	1	↑8	↑7	7
顎下腺 (左)		検査動物数	33	31	32	40	46	42	40	48
	リンパ球浸潤		3	0	0	0	6	7	4	↓0
卵巣 (右左)		検査動物数	-	-	-	-	46	42	41	48
	包性嚢胞		-	-	-	-	28	16	↓14	22
坐骨神経 (左)		検査動物数	31	30	31	36	45	41	39	46
	軸索変性		3	3	6	0	2	↑8	4	1

Fisher 直接確率法: ↑ ↓ p<0.05; ↑↓ p<0.01; ↑↓ p<0.001.

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 II: 主要非腫瘍性病変発生頻度、最終屠殺対象動物 - 全最終屠殺対象動物<A+B>

臓器	変化	性 用量 (ppm)	雄				雌			
			0	30	500	1000	0	30	500	1000
眼		検査動物数	48	51	47	46	52	51	52	52
(左)	レンズの変性		6	↓0	1	2	15	8	↓6	↓1
リンパ節		検査動物数	52	47	51	51	49	48	51	51
(下顎部)	傍濾胞細胞増生		2	0	2	2	1	1	4	2
リンパ節		検査動物数	48	50	47	49	50	49	51	47
(腸間膜)	洞内赤血球遊走、赤血球貧食		14	17	↓5	↓6	14	7	7	↓5
肝臓		検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	肝細胞の脂肪化(小葉辺縁)		10	4	6	6	10	10	3	↓1
	炎症性細胞浸潤を伴う限局性壊死		3	2	0	1	1	4	6	2
脾臓		検査動物数	51	52	51	52	51	51	52	51
	髓外造血		26	↓16	↓11	24	8	4	4	3
胃		検査動物数	51	52	51	51	52	52	52	52
	異形成(腺胃部)		7	8	10	12	1	↑9	↑8	↑8
顎下腺		検査動物数	52	51	52	52	52	52	51	52
(左)	リンパ球浸潤		4	1	0	0	8	7	4	↓0
卵巣		検査動物数	-	-	-	-	52	51	52	52
(右左)	包性嚢胞		-	-	-	-	28	19	↓17	22
坐骨神経		検査動物数	50	51	51	48	51	51	50	49
(左)	軸索変性		4	5	6	0	2	8	5	1

Fisher 直接確率法: ↑ ↓ p<0.05; ↑↓ p<0.01; ↑↓ p<0.001.

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 III: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物— 途中死亡・切迫屠殺動物<A>

臓器	変化	性				雌				
		用量 (ppm)	0	30	500	1000	0	30	500	1000
肝臓	検査動物数		19	21	20	12	6	10	11	4
	肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)		2	4	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数		19	20	20	12	6	10	11	4
	腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	1
	癌 (M)		1	2	0	2	2	2	0	0
造血器	検査動物数		19	21	20	12	6	10	11	4
	悪性リンパ腫 (M)		1	2	1	0	2	3	5	1

Fisher 直接確率法

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

表 III: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物— 最終屠殺動物<B>

臓器	変化	性				雌				
		用量 (ppm)	0	30	500	1000	0	30	500	1000
肝臓	検査動物数		33	31	32	40	46	42	41	48
	肝細胞腺腫 (B)		0	1	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)		7	3	0	1	0	0	0	0
肺	検査動物数		33	31	32	40	46	42	41	48
	腺腫 (B)		1	2	2	2	1	1	2	2
	癌 (M)		3	3	4	3	2	4	4	3
造血器	検査動物数		33	31	32	40	46	42	41	48
	悪性リンパ腫 (M)		1	0	0	0	3	2	0	3

Fisher 直接確率法(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 III: 腫瘍性病変、最終屠殺対象動物 - 全最終屠殺対象動物<A+B>

臓器	変化	性				雌			
		用量 (ppm)	0	30	500	1000	0	30	500
肝臓	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	9	7	0	1	0	0	0	0
肺	検査動物数	52	51	52	52	52	52	52	52
	腺腫 (B)	2	2	2	2	1	1	2	3
	癌 (M)	4	5	4	5	4	6	4	3
造血器	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	悪性リンパ腫 (M)	2	2	1	0	5	5	5	4

Fisher 直接確率法

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

表 IV: 腫瘍総数および腫瘍保有動物数、最終屠殺対象動物 - 全最終屠殺対象動物<A+B>

	性	雄				雌			
		用量 (ppm)	0	30	500	1000	0	30	500
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
(1) 良性腫瘍	腫瘍総数	3	3	4	6	6	2	6	5
	腫瘍保有動物数	3	3	4	6	6	2	6	5
(2) 悪性腫瘍	腫瘍総数	17	18	8	6	14	16	12	8
	腫瘍保有動物数	16	17	8	6	12	16	12	8
(3) 総原発腫瘍 ((1)+(2))	腫瘍総数	20	21	12	12	20	18	18	13
	腫瘍保有動物数	18	20	11	12	18	18	17	12

Fisher 直接確率法

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。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットにおける繁殖毒性試験

(資料 T-35)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: CD 系ラット、1 群雌雄各 25 匹  
F<sub>0</sub> 投与開始時 6 週齢(体重 雄 100~178g、雌 79~151 g)

試験期間: F<sub>0</sub> 世代 投与開始時から F<sub>1</sub> 児離乳時まで 16 週間投与  
F<sub>1</sub> 世代 離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳時まで 17 週間投与

試験方法: 検体を 0、20、100 および 200 ppm の濃度で飼料中に混入させ、自由摂取させた。なお、検体を混入した飼料を毎週調製した。

投与量設定根拠:

検体摂取量: 摂餌量および投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は次のとおりである。

性別	雄			雌			
	投与量(ppm)	20	100	200	20	100	200
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	F <sub>0</sub> 世代	1.67	8.32	16.68	1.92	9.60	19.39
	F <sub>1</sub> 世代	1.67	8.39	16.82	1.90	9.63	19.31

方法および検査項目:

一般状態および死亡率: 全投与期間を通じて、全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認: 雌雄を 1:1 で同居させ、翌日膣栓又は膣垢標本中の精子の存在により交尾を確認した。確認された日を妊娠 0 日とした。妊娠の有無は出産により最終的に確認した。

繁殖性に関する指標: 交配、妊娠、出産および離乳までの観察に基づき、次の指標を算出した。

性周期=交配前における正常周期および異常周期を膣垢標本により観察した。

交尾所要日数=同居開始から交尾成立までの日数(雌のみ)



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。

$$\text{交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾動物数}}{\text{同居動物数}} \times 100 \quad (\text{雌雄について算出})$$

$$\text{受胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾動物数}} \times 100 \quad (\text{雌雄について算出、雄では雌を妊娠させた雄数を分子とする})$$

$$\text{繁殖率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{同居動物数}} \times 100 \quad (\text{雌雄について算出})$$

妊娠期間 = 交尾成立日から出産日まで (雌のみ算出)

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100 \quad (\text{雌のみ算出})$$

$$\text{着床後生存率(\%)} = \frac{\text{生後1日の出生児総数}}{\text{着床痕数}} \times 100$$

$$\text{出生率(\%)} = \frac{\text{生後1日の生存児数}}{\text{生後1日の出生児総数}} \times 100$$

$$\text{生後4日の生存率(\%)} = \frac{\text{生後4日(児数調整前)の生存児数}}{\text{生後1日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{生後4日以後の生存率(\%)} = \frac{\text{生後7、14、21及び25日の生存児数}}{\text{生後4日(児数調整後)の生存児数}} \times 100$$

発育分化の観察

= 耳介開展、被毛発生、精巣下降、歯芽萌出、眼瞼開裂および膈開口を観察

臓器重量: F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>世代の全親動物を対象に検査を実施した。児動物の哺育終了後、全親動物を剖検し、精巣上体、卵巣、前立腺、精囊および凝固腺、精巣、子宮および子宮頸部の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

病理組織学的検査: 全動物の剖検を実施した後、精巣、精巣上体、前立腺、精囊および凝固腺、卵巣、子宮および子宮頸部、乳腺、膈、下垂体および肉眼的病変部について病理標本作製した。病理組織学的検査を対照群と200 ppm群について実施した。

方法および検査項目の概要を次表にまとめた。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	成育(10週)		体重および摂餌量(週1回) 性周期(交配前14日間毎日)
	交配(3週)	交配: 雌雄1対1 交尾確認: 膣栓または膣垢標本中の精子で妊娠確認(妊娠0日)	交尾状況の観察
	妊娠(3週)		体重: 妊娠0、6、13、20日 摂餌量: 妊娠0-2、3-5、6-9、10-12、13-16、17-19日の各期間
	―― 出 産	――	出産状況の観察: 生存および死亡数、生存児数、死産児数、性別、同腹児体重(同腹児の外表観察を含む)
	哺育(3週)	児数調整: 生後4日に同腹児数を雌雄各4匹に調整した(可能な限り)	母動物: 体重: 分娩後1、4、7、14、21、25日 摂餌量: 分娩後1-3、4-6、7-10、11-13、14-17、18-20、21-24日の各期間  同腹児: 体重: 生後1、4、7、14、21、25日 発育分化: 生後1、4、14、25日 性比
F <sub>1</sub>	―― 離 乳	継代選抜: 各腹より雌雄1匹、合計各群雌雄各25匹を選抜した	親動物(F <sub>0</sub> 雌雄): 剖検および臓器重量測定 余剰児動物: 剖検(児数調整時、継代選抜時)
	成育(11週)	} (F <sub>0</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)
	交配(3週)		
	妊娠(3週)		
	―― 出 産	――	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)
哺育(3週)	――	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)	
F <sub>2</sub>	―― 離 乳	――	親動物(F <sub>1</sub> 雌雄): 剖検および臓器重量測定  病理組織学的検査 (対照群および200ppm群の雌雄のみ) 全児動物: 剖検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果:親動物

世代		親:F <sub>0</sub>				親:F <sub>1</sub>			
投与群(ppm)		0(対照)	20	100	200	0(対照)	20	100	200
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25
一般状態									
死亡数				1♀、切迫屠殺	1♀、切迫屠殺				
体重増加量(%)	雄	100	101	97	93	100	104	100	95
	雌	100	102	101	96	100	105	104	97
摂餌量					減少(♂)				減少(♂)
摂餌効率									
性周期(正常例の割合%)		92	100	84	100	88	100	100	92
交尾所要日数(1~4日の割合%)		88	92	92	96	92	100	96	92
交尾率(%)	雄	100	100	100	100	100	100	92	100
	雌	100	100	100	100	100	100	92	100
受胎率(%)	雄*	96	96	92	96	84	92	96	92
	雌	96	96	92	96	84	92	96	92
繁殖率(%)	雄*	96	96	92	96	84	92	88	92
	雌	96	96	92	96	84	92	88	92
出産率(%)		雌	100	100	100	100	95	100	100
妊娠動物数	雄*	24	24	23	23	21	23	22	23
	雌	24	24	23	23	21	23	22	23
平均妊娠期間(日)		雌	22.6	22.4	22.6	22.3	22.6	22.4	22.5
**臓器重量	体重	雌							↓(95)
	卵巣	重量						↑(115)	
		対体重比						↑(115)	↑(115)
子宮(頸部を含む)	重量							↑(118)	
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									

空欄は異常なし \* : 雌を妊娠させた雄数に基づき算出

\*\* : Behren Fisher 検定又は Dunnett 検定、↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

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

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: 児動物

世代		児:F <sub>1</sub>				児:F <sub>2</sub>			
投与群(ppm)		0(対照)	20	100	200	0(対照)	20	100	200
腹(母動物)数		24	24	23	23	21	23	22	23
腹当り 生存児数 (性比)	生後1日 (出生時)	14.4 (1.02)	13.9 (1.06)	13.6 (1.07)	14.3 (0.91)	13.8 (1.01)	13.6 (1.07)	14.2 (1.03)	13.1 (1.08)
	生後4日 (児数調整前)	14.0 (1.02)	13.5 (1.02)	13.5 (1.01)	13.9 (0.88)	13.6 (1.01)	13.3 (1.04)	14.0 (1.06)	13.1 (1.08)
	生後14日 (児数調整後)	7.9 (0.97)	7.5 (0.96)	7.8 (0.97)	7.9 (0.98)	7.6 (1.03)	7.9 (1.04)	7.8 (1.00)	7.8 (1.03)
	生後25日 (離乳時)	7.9 (0.97)	7.5 (0.96)	7.7 (0.98)	7.9 (0.98)	7.6 (1.01)	7.9 (1.04)	7.8 (1.00)	7.9 (1.03)
着床後生存率(%)		92	94	89	93	92	92	96	90
出生率		100	100	99	100	99	99	100	100
生存率(%)	生後4日	98	98	98	97	99	98	98	100
	生後14日	98	99	98	100	100	99	99	100
	生後25日	98	99	98	100	99	99	99	100
体 重 (g)	生後1日	6.3	6.2	6.7	6.5	6.2	6.3	6.6	6.8
	生後4日 <sup>1)</sup>	9.5	9.0	9.7	9.5	8.8	9.0	9.4	9.8
	生後4日 <sup>2)</sup>	9.5	9.1	9.7	9.5	9.0	9.2	9.5	9.9
	生後7日	15.8	15.0	15.7	15.2	15.0	15.1	15.7	15.7
	生後14日	34.9	33.9	34.1	31.9	34.2	34.0	34.6	33.2
	生後21日	59.5	57.6	58.9	53.4	57.7	56.6	57.7	54.1
	生後25日	82.2	79.4	81.2	75.3	78.7	78.6	79.0	76.6
体重増加量 (g)	生後4 <sup>2)</sup> ~21日	-	-	-	-	48.7	47.4	48.2	↓44.2
	生後4 <sup>2)</sup> ~25日	72.7	70.3	71.5	↓65.8	69.7	69.4	69.4	66.7

<sup>1)</sup> 児数調整前、<sup>2)</sup> 児数調整後、-: 原報に数値なし

Student t 検定: ↑↓: P<0.01、↑↓: P<0.001

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 <sub>1</sub>				児:F <sub>2</sub>				
投与群(ppm)		0(対照)	20	100	200	0(対照)	20	100	200	
腹(母動物)数		24	24	23	23	20*	23	22	23	
発育分化(生後日数)	耳介開展	出現日	2.6	2.8	2.5	2.7	2.8	2.7	2.6	2.8
		完了日	3.4	3.5	3.4	3.6	3.6	3.7	3.6	3.8
	被毛発生	出現日	2.0	1.9	1.8	1.8	2.1	2.1	2.4	2.2
		完了日	3.0	3.1	3.1	3.0	3.2	3.4	3.4	3.4
	精巣下降	完了日	6.6	6.7	6.7	6.7	6.6	6.5	6.7	6.7
	歯芽萌出	出現日	9.9	9.9	9.8	9.7	9.9	9.7	9.5	9.4
		完了日	11.0	11.8	11.6	11.7	11.9	12.0	11.6	11.5
	眼瞼開裂	出現日	13.3	13.4	13.2	13.7	13.4	13.4	13.3	13.7
		完了日	14.7	14.9	14.7	15.1	14.6	14.9	14.5	14.9
	膈開口	出現日	31.7	31.2	31.4	33.0++	31.6	32.2	33.0	33.3
完了日		34.5	34.3	34.5	36.5	34.8	36.1	37.7	38.4	
肉眼的病理検査										

\* 妊娠した1例に生存児が得られなかった  
空欄は異常なし

Student t 検定: ↑↓: P<0.01、↑↓: P<0.001

Mann-Whitney U 検定: ++: P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>世代を通して、0、20、100 および 200 ppm の投与量で投与した結果、F<sub>1</sub>世代の 200 ppm 群の雄で4~12週に対照群と比較して有意な体重低下がみられ、F<sub>0</sub>世代の 200 ppm 群の雄で7~8週、F<sub>1</sub>世代の 200ppm 群雄で6~7週に有意な摂餌量の低下がみられた。その結果、投与期間全体でみると F<sub>0</sub> および F<sub>1</sub> 世代の 200ppm 群の雄で体重増加および摂餌量の僅かな抑制がみられ、検体投与による変化と考えられた。100 および 200 ppm 群の F<sub>0</sub> 母動物を各 1 例切迫屠殺したが、いずれも検体投与に起因したものとは考えられなかった。

F<sub>1</sub> 母動物の 100 ppm 群の卵巣重量で統計学的に有意な増加がみられ、100 および 200 ppm 群の卵巣重量の対体重比も統計学的に有意に増加した。また、200 ppm 群の子宮重量で統計学的に有意な増加がみられた。これらの変化は世代間で再現性がなく、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

その他、F<sub>0</sub> および F<sub>1</sub> 世代の親動物の一般状態、交尾能、繁殖能および病理検査において、検体投与に起因する変化はいずれの投与群にもみられなかった。

F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub> 児動物の体重について、出生時体重ではいずれの群でも同程度であったが、授乳期後半で 200 ppm 群にわずかな増加抑制がみられた。F<sub>1</sub> 児動物では生後4日から25日、F<sub>2</sub> 児動物では生後4日から21日の体重増加量について、200 ppm 群では統計学に有意な低下がみられ、検体投与による影響と考えられた。

F<sub>1</sub> 児動物の膣開口の開始日について、対照群に比べ 200 ppm 群で約1日の遅れがみられ、統計学的に有意であった。しかし、200 ppm 群の児動物は成長過程において生殖能力に異常がないことから、わずかな開始日の遅延が毒性学的に意義ある変化とは考えられなかった。

その他、F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub> 児動物の生存率、成育および病理検査の結果においてはいずれの投与群にも、検体投与に起因したと考えられる変化はみられなかった。

以上の結果から、本検体の2世代にわたる飼料混入投与による繁殖試験において、200 ppm 群で雄の体重増加抑制および摂餌量の減少ならびに児動物の体重増加抑制がみられたので、最大無作用量は雌雄とも 100 ppm (雄 8.32mg/kg/日、雌 9.60mg/kg/日)、児動物でも 100ppm であった。また、交尾能および繁殖能に関しては試験に用いた最高用量である 200 ppm (雄 16.68 mg/kg/日、雌 19.31mg/kg/日)においても何ら影響はみられなかった。

[申請者注:雌親動物に対しては投与の影響がみられなかったことから、最大無作用量(無毒性量)は雄親動物が<sup>♂</sup> 100ppm(8.32mg/kg/日)、雌親動物が<sup>♀</sup> 200 ppm(19.31mg/kg/日)と考えられる。また、児動物では両世代において授乳期後半で体重増加量の低下がみられたことから、最大無作用量(無毒性量)は 100ppm 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。

## 2) 催奇形性

### ① ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-36)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: SD 系妊娠ラット、1 群 22 匹(交尾動物)  
妊娠 0 日において 9~11 週齢(体重 196~236 g)

投与期間: 妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間

試験方法: 検体を 0.5%トラガントゴム水溶液に懸濁し、0(対照)、15、50 および 150 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間、1 日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%トラガントゴム水溶液のみを同様に投与した。  
なお、交配は雌雄動物を 1:1 で同居させることにより行い、膣栓もしくは膣垢中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠:

試験項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、3、6~16(毎日)、18 および 20 日に測定した。また、摂餌量および飲水量を妊娠 0~2、3~5、6~8、9~11、12~15、16~17、および 18~19 日の各期間に測定した。

妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児の数および位置等进行检查した。

生存胎児: 性別、体重および外表異常进行检查した。

各腹の約半数の胎児について頸部、胸腔、腹腔を切開し、肉眼的異常の有無进行检查した後、骨格標本作製し、骨格異常の有無および骨化進行度进行检查した。残りの胎児については、ブアン固定後内臓検査を行った。

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。

試験結果：

親動物：

投与群(mg/kg/日)		0(溶媒対照)	15	50	150	
交尾動物数		22	22	22	22	
親動物	妊娠動物数	22	22	22	21	
	死亡数	0	0	0	4	
	一般状態			被毛着色 軟便	運動失調、振せん 後弯姿勢、 体温低下、 被毛着色、軟便	
	体重変化			増加抑制	一過性の減少 増加抑制	
	摂餌量			減少	減少	
	摂水量			増加	増加	
	肉眼的病理所見					
	検査親動物数	22	22	22	17*	
	#子宮内所見(腹単位)	黄体数	13.9	14.8	14.1	14.9
		着床数	13.1	13.4	13.4	13.8
生存胎児数		12.6	12.8	13.0	12.3	
早期吸収胚数		0.45	0.50	0.32	0.82	
後期吸収胚数		0.05	0.09	0.05	0.65	
全吸収胚数		0.50	0.59	0.36	↑↑ 1.47	
着床前損失数(%)		5.9	10.9	6.4	7.9	
着床後損失数(%)		3.8	4.4	2.7	10.7	
胎盤重量(g)	0.54	0.51	0.53	↓ 0.49		

分散分析および重みづけt検定：↑ ↓ ;P<0.05

Mann-Whitney の検定：↑↑ ↓↓ ;P<0.05

\*：早期吸収胚のみがみられた1例を含む

空欄は検体に起因する異常なしを表す。

#：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。

投与初期に 150 mg/kg 群で、後弯姿勢、運動失調、振せん、体温低下、軟便がみられ、2 例が死亡し 2 例を切迫屠殺した。また、同症状を呈した 1 例では、投与 4 日目（妊娠 9 日目）にはこれらの症状は消失したが、帝王切開時には 3 個の早期吸収胚がみられたのみであった。その他に、150 mg/kg 群の 8 例および 50 mg/kg 群の 9 例で被毛の着色がみられた。

150 mg/kg 群で、投与初期に検体投与の影響と考えられる体重増加抑制あるいは減少がみられ、50 mg/kg 群でも投与初期に体重増加抑制ならびに一時的に軟便がみられた。150 mg/kg 群の体重に対する影響は、その後回復し、対照群と同様な体重増加を示したが、初期の減少分を回復するには至らなかった。また、50 および 150 mg/kg 群で摂餌量の減少および摂水量の有意な増加がみられ、検体投与に起因する変化と考えられた。

子宮内所見において、150 mg/kg 群の全胚吸収数が対照群と比較して有意に高く、胎盤重量が有意な低値を示し、検体投与に起因する変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

胎児:

投与群(mg/kg/日)			0 (溶媒対照)	15	50	150
検査親動物数			22	22	22	16*
体重(g)	雄		3.54	3.59	3.54	↓3.28
	雌		3.33	3.43	3.38	↓3.14
性比	(雄/雌)		5.7/6.9	6.2/6.5	6.1/6.9	6.7/5.6
検査胎児数(腹数)			278 (22)	281 (22)	286 (22)	209 (16*)
外表異常	小胎児(2.7g以下)(%)		1.1	0.7	2.1	8.6
	胃壁破裂(%)		0.0	0.0	0.3	0.0
	臍帯ヘルニア(%)		0.0	0.0	0.0	0.5
検査胎児数(腹数)			137 (22)	133 (21**)	143 (22)	103 (16*)
骨化遅延	3個の胸骨分節の骨化不全(%)		14.6	9.0	14.7	43.7
	4個の胸骨分節の骨化不全(%)		2.2	3.8	2.1	20.4
	第1胸椎椎体中心の未骨化(%)		0.7	0.0	0.7	8.7
	5個未満の尾椎椎体の骨化不全(%)		1.5	1.5	0.7	12.6
	中手骨および/又は中足骨の骨化不全又は未骨化(%)		5.1	0.0	2.1	18.4
骨格変異	14肋骨(%) 両側性(14/14)		0.0	0.0	0.0	1.0
骨格異常	胸骨分節の癒合(%)		0.0	0.0	0.7	1.9
	口蓋裂(%)		0.0	0.0	0.0	1.0
検査胎児数(腹数)			141 (22)	141 (22)	143 (22)	106 (16*)
内臓異常	固定後の体壁間の分離(%)	軽度	18.4	19.1	25.2	42.5
		軽度/中等度	0.7	1.4	2.8	13.2
		中等度	0.0	0.0	1.4	4.7
	軽度な第4脳室の拡張(%)		0.7	0.0	0.7	8.5
	小眼球症(%)		0.0	0.0	0.7	1.9
	甲状腺の葉の縮小/欠損(%)		0.7	0.0	1.4	2.8
	右大動脈弓(%)		0.0	0.0	0.0	0.9
心血管系大奇形(%)		0.7	0.0	0.0	0.0	
性器結節のわずかな伸長(%)		0.0	0.0	0.7	3.8	

分散分析および重みづけt検定: ↑ ↓ ; P<0.05, ↑↓ : P<0.01

\* : 早期吸収胚のみがみられた1例を除く

\*\* : 1腹をブアン固定したため除外

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。

胎児の体重は、150 mg/kg 群の雌雄で対照群に比べ有意な低値を示し、検体投与に起因した胎児の発育抑制が観察された。

150 mg/kg 群において、骨格検査で、3 個の胸骨分節の骨化不全(背景データの範囲:1.1~23.3%)、4 個の胸骨分節の骨化不全(背景データの範囲:0.0~17.5%)、第1 胸椎椎体中心の未骨化(背景データの範囲:0.0~5.5%)、5 個未満の尾椎椎体の骨化不全(背景データの範囲:0.0~14.5%)および中手骨および/又は中足骨の骨化不全又は未骨化(背景データの範囲:0.0~14.5%)の発生率が背景データを上回り、検体投与に起因すると考えられた。なお、同群で内臓異常として脳室の拡張、体壁と臓器の間の隙間および性器結節のわずかな伸長の発生率が増加した。これらの変化は、背景データの範囲内にあること、また、体壁と臓器の間の隙間については固定後にのみ認められた変化であることから、生物学的意義はなく検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに投与した場合、母体の150 mg/kg 群では一般状態の変化、体重増加抑制、摂餌量の低下、摂水量の増加がみられ、50 mg/kg 群でも体重増加抑制、摂餌量の低下、摂水量の増加がみられたことから、母体に対する最大無作用量は15 mg/kg/日と判断された。胎児に対しては、150 mg/kg 群で体重低下、骨化遅延がみられたことから、最大無作用量は50 mg/kg と判断された。また、150 mg/kg/日投与においても胎児に対して催奇形性はないと判断された。

[申請者注:無毒性量は母体15 mg/kg 体重/日、胎児50 mg/kg 体重/日と考える。]

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 ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-37)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物: SD 系妊娠ラット、1 群 26 匹又は 30 匹(交尾動物)  
妊娠 0 日において 9~11 週齡(体重 210~282 g)

投与期間: 妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間

試験方法: 検体を 0.5%トラガントゴム水溶液に懸濁し、0、15、50 および 90 mg/kg 投与量で妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間、1 日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%トラガントゴム水溶液のみを同様に投与した。  
なお、交配は雌雄を 1:1 で同居させることにより行い、陰栓もしくは陰垢中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠:

試験項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、3、6~20 日(毎日)に測定した。また、摂餌量および餌水量を妊娠 0~2、3~5、6~8、9~11、12~15、16~17、18~19 日の各期間に測定した。  
妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児の数および位置等を検査した。

生存胎児: 性別、体重および外表異常を検査した。  
各腹の約半数の胎児について頸部、胸腔、腹腔を切開し、肉眼的異常の有無を検査した後、骨格標本作製し、骨格異常の有無および骨化進行度を検査した。残りの胎児は、ブアン固定後内臓検査を行なった。

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。

試験結果：

親動物：

投与群(mg/kg/日)		0(溶媒対照)	15	50	90	
交尾動物数		26	26	26	30	
親動物	妊娠動物数	26	26	26	30	
	死亡数	0	0	0	0	
	一般状態				被毛着色(褐色)	
	体重変化			増加抑制(一過性)	増加抑制	
	摂餌量				減少	
	摂水量			増加	増加	
	肉眼的病理所見					
	検査親動物数	26	26	26	30	
	# 子宮内所見 (腹単位)	黄体数	16.0	16.2	17.0	16.3
		着床数	15.0	14.8	15.4	15.4
生存胎児数		14.5	14.2	14.7	14.6	
早期吸収胚数		0.58	0.54	0.69	0.73	
後期吸収胚数		0.0	0.0	0.04	0.0	
全吸収胚数		0.58	0.54	0.73	0.73	
着床前損失数(%)		7.1	9.4	9.9	6.3	
着床後損失数(%)		3.8	3.6	4.7	4.8	
胎盤重量(g)		0.51	0.51	↑0.54	0.53	

分散分析後重みづけt検定：↑↓；P<0.05

#：平均値

空欄は検体に起因する変化なしを表す

90 mg/kg 群の母動物で被毛の着色(褐色)がみられたが、軟便等がみられないことからその生物学的に意義のない変化と判断された。投与初期に、50 mg/kg 以上の投与群で体重の増加抑制、さらに90 mg/kg 群で摂餌量の低下がみられ、検体投与に起因した変化と考えられた。体重および摂餌量の変化は、その後回復した。

摂水量の増加が、50 mg/kg 群では投与期間終了後に、90 mg/kg 群では投与期間中から終了後にみられたが、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

胎盤重量の増加が50 mg/kg 群でみられたが、90 mg/kg 群の値は対照群と同等であり用量相関性がみられないことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

[申請者注：本試験では摂水量の増加を投与の影響とはしていないが、前回の試験(資料 T-36)では投与の影響と判断している。本試験において摂水量の増加に再現性がみられことから投与の影響と判断する。]

胎児:

投与群(mg/kg/日)		0(溶媒対照)	15	50	90		
体重(g)	雄	3.71	3.78	↑3.94	3.76		
	雌	3.54	3.54	↑3.69	3.57		
性比(雄/雌)		7.5/7.0	7.4/6.8	7.7/7.0	7.1/7.5		
検査胎児数(腹数)		376(26)	370(26)	382(26)	439(30)		
外表異常	全身性異常児(%)	0.8	0.0	0.0	0.0		
	小胎児(2.8g以下)(%)	1.1	0.8	0.5	0.5		
検査胎児数(腹数)		195(26)	192(26)	198(26)	230(30)		
胎児 骨格 変異	肋骨数	13肋骨(13/13)(%)	75.4 <sup>1)</sup>	77.6 <sup>1)</sup>	+61.1 <sup>1)</sup>	65.7 <sup>1)</sup>	
		14肋骨(%)	片側性(13/14)	15.9	14.1	21.7	15.7
			両側性(14/14)	8.7 <sup>2)</sup>	8.3 <sup>2)</sup>	17.2 <sup>2)</sup>	+18.7 <sup>2)</sup>
			片側性+両側性	24.6	22.4	38.9	34.4
骨格異常	肋骨の短小と波状(%)	0.5	0.0	0.0	0.0		
検査胎児数(腹数)		181(26)	178(26)	184(26)	209(30)		
内臓異常	小眼球症(%)	0.6	0.0	0.0	0.0		
	甲状腺の葉の縮小(%)	0.0	0.6	0.0	0.5		
	心室中隔欠損(%)	1.1	0.0	0.5	0.0		

分散分析後重みづけt検定: ↑↓;P<0.01、↑↓;P<0.001

片側 Mann-Whitney U 検定: +;P<0.05

Jonckheere-Terpstra の用量相関性検定: 1);P<0.05、2);P<0.01(申請者が実施)

胎児体重の高値が 50 mg/kg 群の雌雄でみられたが、90 mg/kg 群の値は対照群と同等であり用量相関性がみられないことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

骨格変異として、50 および 90 mg/kg 群で両側性の 14 肋骨の発生率が増加し、90 mg/kg 群では有意差が認められた。また、両側性(14/14)の発生頻度および片側性(13/14)と両側性(14/14)の合計の発生頻度に用量相関性が認められた。しかし、前回の試験(資料 T-36)では最高用量として 150 mg/kg/日を用いたが、肋骨数に有意な影響は認められず、本試験の 50 および 90 mg/kg 群における腹あたりの発生数は対照群と比較して有意な高値を示さなかった。

内臓検査では、検体投与に起因した異常はみられなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに投与した場合、投与初期に、50 mg/kg 以上の投与群で体重

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。

の増加抑制、さらに 90 mg/kg 群で摂餌量の低下がみられことから、母体に対する最大無作用量は 15 mg/kg/日と判断される。胎児に対しては投与の影響はないと考えられるため、最大無作用量は 90 mg/kg/日と判断される。また、90 mg/kg/日投与においても胎児に対して催奇形性はないと判断された。

---

申請者注： 原報においては、胎児に対する最大無作用量を 90 mg/kg/日としているが、新たに実施した 14 肋骨の発生率に関する用量相関性の検定結果を踏まえ、最大無作用量を 15 mg/kg と判断した。無毒性量は母体および胎児ともに 15 mg/kg 体重/日と考える。

しかしながら、14 肋骨の発生について、本骨格変異は第 1 回目の試験(資料 T-36)では両側性(14/14)の発生頻度が 0.0-1.0%だったことから明らかなように、試験ごとの変動が著しい自然発生性の骨格変異であることから、本試験の 50 および 90 mg/kg 群の発生率も、偶発的なものである可能性があり、毒性学および生物学的意義は明らかでない。

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 ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-38)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ  
対照群: 19 匹、検体投与群: 20 匹(人工授精動物)  
妊娠 0 日において 6~7 カ月齢(体重 2.96~4.08 kg)

投与期間: 妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間

試験方法: 検体を 0.5%トラガントゴム水溶液に懸濁し、5、15 および 40 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%トラガントゴム水溶液のみを同様に投与した。  
雌動物にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(HCG)を静注後、人工授精を実施した。人工授精日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠:

試験項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0 日、6~29 日(毎日)に測定した。また、摂餌量を毎日測定した。  
妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数および位置等を検査した。

生存胎児: 性別、体重および外表異常を検査した。  
全生存胎児について内臓検査を実施したのち、骨格標本作製し、骨格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:

親動物:

群与群(mg/kg/日)		0(溶媒対照)	5	15	40	
授精動物数		19	20	20	20	
親動物	妊娠動物数	17	17	16	17 <sup>1)</sup>	
	死亡数	1	0	0	0	
	流産数	0	0	0	2	
	一般状態				乾燥糞(4例、P<0.01) 無排便(2例)	
	体重変化	妊娠19日の平均体重 (対照群%)	100	102	102	96
		体重増加量 (対照群%)	100	110	105	5
	摂餌量					減少
	肉眼的病理所見					
	検査親動物数		16 <sup>2)</sup>	17	16	15 <sup>3)</sup>
	*子宮内所見 (腹単位)	黄体数	11.0	10.3	10.7	11.1
着床数		8.1	7.0	7.9	7.7	
生存胎児数		7.6	6.9	7.6	6.4	
死亡胎児数		0	0	0	0	
早期吸収胚数		0.4	0.1	0.2	1.1	
後期吸収胚数		0.1	0	0.1	0.1	
全吸収胚数		0.5	0.1	0.3	1.3	

二項分布の等分散検定

\*: 平均値。空欄は検体に起因する異常なし。

1): 流産動物2例を含む。

2): 死亡動物1例を除く。

3): 流産動物2例を除く。全胚吸収のみられた1例を含む。

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。

胎児:

群与群 (mg/kg/日)		0(溶媒対照)	5	15	40	
胎 児	生存胎児数(腹数)	122 (16)	117 (17)	122 (16)	96 (14 <sup>1)</sup> )	
	生存胎児数	7.6	6.9	7.6	6.9	
	吸収胚発生率	6.0	1.5	3.3	4.3	
	体重(g)	雄	44.80	46.78	46.82	43.45
		雌	42.22	46.70	44.52	43.56
	性比(雄%)	41.5	46.0	53.2	53.5	
	検査胎児数		122	117	122	96
	外表異常	臍帯ヘルニア (%)	0.0	0.0	0.8	0.0
	骨格異常	尾椎の不整配列 (%)	0.8	0.0	0.0	0.0
		胸椎の半椎 (%)	0.0	1.7	0.0	1.0
		腰椎の半椎 (%)	0.0	0.0	0.0	1.0
	内臓異常	肺中葉の形成不全 (%)	4.9	↓0.9	↓0.0	↓0.0
		胆嚢の形成不全 (%)	0.8	0.0	0.0	1.0

二項分布の等分散検定、↑↓; P<0.01

1): 全胚吸収のみられた1例を除く。

40 mg/kg 群の親動物では体重の減少および増加抑制、摂餌量の減少、乾燥した糞および無排便がみられ、流産(2例)もみられた。これらの変化は、検体投与に起因した変化と考えられた。しかし、子宮内所見では40 mg/kg 群も含めいずれの投与群においても対照群との差はみられなかった。

胎児の体重および性比については、対照群と検体投与群で同程度であった。

胎児の外表検査、骨格検査および内臓検査の結果、検体投与に起因する異常はみられなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ウサギに投与した場合の母体に対する影響として、体重減少および増加抑制、摂餌量減少、乾燥糞および無排便、流産がみられことから最大無作用量は15 mg/kg/日、胎児に対しては影響がみられなかったので最大無作用量は40 mg/kg/日と判断された。また、40 mg/kg/日投与においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

[申請者注:無毒性量は母体15 mg/kg 体重/日、胎児40 mg/kg 体重/日と考える]