

本資料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。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は、洗眼すること。
- (2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2. 解毒法及び治療法

なし。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし。

VIII 毒性

<毒性試験一覧表>

原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	経口	♂♀ 2500, 5000	♂♀ >5000	(1986年)	88
T-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀10	経口	♂♀ 2500, 5000	♂♀ >5000	(1986年)	89
T-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1983年)	90
T-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀5	経皮	♂♀ 1000, 2000	♂♀ >2000		91
T-8 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	吸入 (鼻部暴露)	♂♀ 5038 (mg/m ³)	♂♀ LC ₅₀ >5038 (mg/m ³)	(1983年)	92
T-13 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂1 ♀2	塗布	0.5 g/匹	刺激性なし	(1983年)	94
T-10 (GLP)	眼粘膜刺激性 3日間観察	ウサギ	♂2 ♀1	点眼	0.1 g/眼	刺激性なし	(1983年)	95
T-16 (GLP)	皮膚感作性 2日間観察	モルモット	検体: 20 対照: 10	皮内 又は 塗布	皮内: 2.5% 塗布: 25% 用量: 0.1mL	皮膚感作性 なし	(1984年)	97
T-48 (省略)	急性神経毒性	試験省略。						99
(省略)	急性遅発性神経毒性	試験省略。						100
T-18 (GLP)	亜急性毒性 13週間	ラット	♂♀15	飼料混入	0, 100, 1000, 10000 ppm ♂0, 8.02, 81.56, 809.02 ♀0, 9.12, 94.01, 942.43	♂♀ 100ppm ♂ 8.02 ♀ 9.12	(1984年)	101
T-19 (GLP)	亜急性毒性 13週間	マウス	♂♀12	飼料混入	0, 100, 1000, 10000 ppm ♂0, 11.85, 115.3, 1213 ♀0, 13.7, 143.1, 1450	♂♀ 100ppm ♂ 11.85 ♀ 13.7	(1987年)	109
T-21 (GLP)	亜急性毒性 13週間	イヌ	♂♀4	飼料混入	0, 100, 1000, 10000 ppm ♂0, 3.45, 33.7, 318 ♀0, 3.97, 42.8, 417	♂ 1000ppm ♀ 100ppm ♂ 33.7 ♀ 3.97	(1985年)	114
T-22 (GLP)	亜急性毒性 13週間 (追加試験)	イヌ	♂♀4	飼料混入	0, 30, 100 ppm ♂0, 1.24, 4.42 ♀0, 1.49, 5.07	♂♀ 100ppm ♂ 4.42 ♀ 5.07	(1985年)	121

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
(省略)	21 日間反復経皮投与毒性	試験省略。						128
(省略)	90 日間反復吸入毒性	試験省略。						129
T-49 (省略)	反復経口投与神経毒性	試験省略。						130
(省略)	28 日間反復投与遅発性神経毒性	試験省略。						131
T-23 (GLP)	慢性毒性 1年間	イヌ	♂♀4	飼料混入	0, 30, 100, 500 ppm ♂0, 0.98, 3.15, 17.30 ♀0, 1.16, 4.02, 17.98	♂♀ 500ppm ♂ 17.30 ♀ 17.98	(1986年)	132
T-24 (GLP)	慢性・発癌性併合 2年間	ラット	53 週中間屠殺用 ♂♀10 107 週中間屠殺用 ♂♀10 120 週最終屠殺用 ♂♀50	飼料混入	0, 20, 100, 500 ppm ♂0, 1.0, 4.8, 24.8 ♀0, 1.2, 5.9, 29.9 (最終屠殺用動物)	♂♀ 100ppm ♂ 4.8 ♀ 5.9 発がん性なし	(1987年)	138
T-47 (GLP)	慢性・発癌性併合 2年間	ラット	104 週中間屠殺用 ♂♀10 111 週最終屠殺用 ♂♀50	飼料混入	0, 2500, 10000 ppm ♂0, 122.48, 487.26 ♀0, 154.00, 615.18 (最終屠殺用動物)	♂♀とも 2500ppm で毒性影響あり。 発がん性なし	(1989年)	157
T-25 (GLP)	発癌性 18カ月間	マウス	♂♀60	飼料混入	0, 15, 75, 375 ppm ♂0, 2.1, 10.5, 53.6 ♀0, 3.1, 15.4, 71.7	♂♀ 15ppm (関用量) ♂ 2.1 ♀ 3.1 雄で肝細胞腺腫の発生増加	(1987年)	172
T-50 (GLP)	マウス発癌性試験 (T-25) の肝臓の病理標本を用いて非腫瘍性病変及び腫瘍性病変を再検査した。						(1989年)	186
T-51	マウス発癌性試験 (T-25) の肝臓の病理標本を用いて増殖性病変を中心に再検査した。						(1988年)	189
T-52	マウス発癌性試験 (T-25) の肝臓の病理標本を用いて増殖性病変を中心に再検査した。						(1988年)	191

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-26 (GLP)	繁殖毒性 33 週間	ラット	♂♀25	飼料混入	0, 20, 100, 500 ppm <P 世代(交配前)> ♂0, 1.5, 7.4, 36.9 ♀0, 1.6, 8.1, 40.0 <F ₁ 世代(交配前)> ♂0, 1.9, 9.6, 48.2 ♀0, 2.1, 10.5, 53.4	P 及び F ₁ 世代、親動物及び児動物、雌雄ともに 500 ppm P ♂ 36.9 ♀ 40.0 F ₁ ♂ 48.2 ♀ 53.4 繁殖毒性なし	(1986 年)	193
T-38 (GLP)	繁殖毒性 33 週	ラット	♂♀26 匹	飼料混入	0, 100, 10000, 50000 ppm <P 世代(交配前)> ♂0, 7.0, 712.7, 3680.0 ♀0, 10.7, 1069.1, 5055.9 <F ₁ 世代(交配前)> ♂0, 7.5, 790.7, 4148.0 ♀0, 9.5, 965.7, 5059.3	P 及び F ₁ 世代の親動物: ♂10000 ppm ♀50000 ppm P 及び F ₁ 世代の児動物: ♂♀ 10000 ppm 親動物: P ♂712.7 ♀5055.9 F ₁ ♂790.7 ♀5059.3 児動物: P ♂712.7 ♀1069.1 F ₁ ♂790.7 ♀965.7 繁殖毒性なし	(1992 年)	198
T-27 (GLP)	催奇形性 10 日間	ラット	♀25	経口	0, 10, 50, 250	母動物及び胎児: 250 催奇形性 無し	(1984 年)	205
T-28 (GLP)	催奇形性 11 日間	ラット	♀25	経口	0, 100, 300, 1000	母動物及び胎児: 1000 催奇形性 無し	(1987 年)	207
T-29 (GLP)	催奇形性 13 日間	ウサギ	♀15	経口	0, 10, 50, 250	母動物及び胎児: 250 催奇形性 無し	(1984 年)	210
T-30 (GLP)	催奇形性 13 日間	ウサギ	♀5	経口	0, 250, 500	母動物及び胎児: 500 催奇形性 無し	(1985 年)	213
T-31 (GLP)	催奇形性 13 日間	ウサギ	♀22	経口	0, 1000	母動物: <1000 胎児: 1000 催奇形性 無し	(1987 年)	216

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-32 (GLP)	変異原性 復帰変異 (Ames test)	サネシバ菌: TA100、TA98、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate	S9-Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	219
T-33 (GLP)	変異原性 突然変異	哺乳動物培養細胞 (V79細胞)			5.0, 10.0, 25.0, 50.0 μg/ml	S9-Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	221
T-34 (GLP)	変異原性 染色体異常 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター のCHL細胞			3.3×10 ⁻⁷ , 1.0×10 ⁻⁶ , 3.3×10 ⁻⁶ , 1.0×10 ⁻⁵ , 3.3×10 ⁻⁵ , 1.0×10 ⁻⁴ , 3.3×10 ⁻⁴ M	S9-Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	226
T-35 (GLP)	変異原性 小核 (<i>in vivo</i>)	小核試験 マウス	♂♀5匹	経口 投与	♂♀ 5000	陰性	(1983年)	231
T-32 (GLP)	変異原性 DNA修復 (<i>in vitro</i>)	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> 組換え修復機構保持株 (H-17)及び欠損株(M-45)			50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μg/disk	S9-Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	235
T-36 (GLP)	変異原性 UDS (<i>in vitro</i>)	哺乳動物細胞(雄ラット肝 細胞)			1.0, 3.3, 10.0, 33.0, 100.0 μg/ml	陰性	(1986年)	237
T-37 (GLP)	生体機能影響 (薬理試験)	1) マウスの行動に対する 影響 2) 雄ウサギの全身症状に 対する影響 3) 雄ウサギの呼吸, 血圧, 心電図に対する影響			1) 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000 (腹腔内) 2) 78.1, 313, 1250, 2500 (経口) 3) 5000 (経口)	1) 1250 2) 2500 3) 5000	(1986年)	239
T-20	亜急性毒性 28日間	マウス	♂♀10	飼料 混入	♂♀ 0, 1000 ppm ♂ 0, 178 ♀ 0, 261	肝酵素誘導 を認めた。	(1988年)	241
T-53	肝発がんプ ロモーション 8週間					肝発がんプロ モーション 作用を有する ことが示 されたが, そ の作用は弱 い。	(1988年)	244

本資料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。

原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
I-1 (GLP)	(I) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 1479, 1923, 2500, 3250, 4225, 5493	♂ 3161 ♀ 3335	(1986年)	251
I-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1986年)	252
I-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1986年)	253
I-4 (GLP)	(H) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 0, 1500, 1800, 2000	♂ 1986 ♀ 1552	k (1984年)	254
I-5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1986年)	255
I-6 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1986年)	256
I-7 (GLP)	混合物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1986年)	257
I-8 (GLP)	(G) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 300, 390, 507, 659, 857, 1114	♂ 677 ♀ 703	(1986年)	258
I-9 (GLP)	(J) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 2000, 2800, 3900, 5400, 7000	♂ 6082 ♀ 5184	(1988年)	259
I-10 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	(1986年)	260
I-11 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	(1986年)	261
I-12 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	(1986年)	262

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
I-13 (GLP)	(I) 変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	263
I-14 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	265
I-15 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	267
I-16	(H) 変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA1538			25, 50, 125, 250, 500, 1000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1984年)	269
I-17 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	279
I-18 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	281
I-19 (GLP)	混合物 変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	283
I-20 (GLP)	(G) 変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	285
I-21 (GLP)	(J) 変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	288
I-22 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537			S-9Mix(-): 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 2000 S-9Mix(+): 0.01, 0.1, 1, 10, 20, 50, 100, 500, 1000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	291
I-23 (GLP)	変異原性復帰変異	大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			S-9Mix(-): 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500 S-9Mix(+): 0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 500 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	298
I-24 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			S-9Mix(-): 0.1, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 S-9Mix(+): 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	301
I-25 (GLP)	変異原性復帰変異	サルモネラ菌: TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i> ⁻			S-9Mix(-): 0.1, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 S-9Mix(+): 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1986年)	306

本資料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。

製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-5 (GLP)	5%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	経口	♂♀ 2500, 5000	♂♀ >5000	(1986年)	311
T-6 (GLP)	5%乳剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀10	経口	♂ 4132, 4545, 5000, 5500 6050, 6655 ♀ 4132, 4545, 5000, 5500 6050	♂ 5176 ♀ 4943	(1986年)	312
T-7 (GLP)	5%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	経皮	♂♀ 1000, 2000	♂♀ >2000	(1986年)	313
T-9 (GLP)	5%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	吸入 (全身暴露)	♂♀ 2.69, 4.32, 4.47, 4.71 5.51 mg/L	LC ₅₀ ♂4.70 ♀4.65 mg/L	(1986年)	314
T-14 (GLP)	5%乳剤 皮膚一次刺激性 12日間観察	ウサギ	♀6	塗布	0.5 ml/匹	軽度の刺激性あり	(1986年)	316
T-15	5%乳剤の 1000倍水希釈液 皮膚 一次刺激性 3日間観察	ウサギ	♂6	塗布	0.5 ml/匹	刺激性なし	(1988年)	318
T-11 (GLP)	5%乳剤 眼粘膜 刺激性 7日間観察	ウサギ	非洗眼: ♀6 洗眼: ♀3	点眼	0.1 ml/眼	中等度の刺激性あり 明確な洗眼効果なし	(1986年)	319
T-12	5%乳剤の 1000倍水希釈液 眼粘膜 刺激性 3日間観察	ウサギ	♂6	点眼	0.1 ml/眼	刺激性なし	(1988年)	322
T-17 (GLP)	5%乳剤 皮膚感作性 3日間観察	モルモット	検体: 25	皮内 又は 塗布	皮内: 5% 塗布: 25% 用量: 0.1ml	皮膚感作性 なし	(1986年)	323

本資料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。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験動物

SD 系ラット, 1 群雌雄各 10 匹

5 週齢 (体重 雄 116~130 g, 雌 88~98 g)

試験期間

14 日間観察

試験方法

検体を 0.5%CMC 水溶液に 250 mg/ml の濃度で懸濁し, 投与前日の夕方より絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	5000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び消失時期	異常は認められなかった。	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められない最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料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) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験動物

ICR 系マウス, 1 群雌雄各 10 匹

5 週齢 (体重 雄 27.5~31.2 g, 雌 21.9~27.0 g)

試験期間

14 日間観察

試験方法

検体を 0.5%CMC 水溶液に 250 mg/ml の濃度で懸濁し, 投与 2 時間前より絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。

体重測定は投与前, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	5000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び消失時期	異常は認められなかった。	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められない最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000 以上	

本資料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) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-3)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1983 年

検体の純度

試験動物

ウィスター系ラット, 1 群雌雄各 5 匹

雄 8 週齢 (体重 203~220 g), 雌 10 週齢 (体重 166~180 g)

試験期間

14 日間観察

試験方法

検体をポリエチレングリコールに懸濁し, 刈毛した背部 (約 20 cm²) に 24 時間閉鎖貼付した。貼付除去後, 皮膚に付着している検体は微温湯で洗浄し除去した。

試験項目

中毒症状, 皮膚症状及び生死を 14 日間観察し, 死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与日, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	2000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び終了時間	異常は認められなかった。	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められない最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000	

本資料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) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-4)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 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 5 匹

11 週齢 (体重 雄 2.34~2.69 kg, 雌 2.38~2.82 kg)

試験期間

14 日間観察

試験方法

検体を少量の水で湿らせて, 刈毛, 剃毛した背部中央 (12×14 cm) に 24 時間閉鎖貼付した。貼付除去後, 皮膚に付着している検体は中性洗剤を用い微温湯で除去した。

試験項目

中毒症状, 皮膚症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重測定は投与前, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1000, 2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	2000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡なし	
症状発現及び終了時期	異常は認められなかった。	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められない最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000	

本資料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) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-8)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1983 年

検体の純度

試験動物

ウイスター系ラット, 1 群雌雄各 5 匹

雄 8 週齢 (体重 220~293 g), 雌 10 週齢 (体重 191~206 g)

試験期間

14 日間観察

試験方法

設定濃度 : 33 g/m³

実測濃度 : 5038 mg/m³ (暴露中 5 回の測定値の平均値)

セレクトロニウムフィルターを用いて捕集し, 重量測定法によりテフルベンズロン濃度 (mg/m³) を測定した。

粒子径分布 : 4 段式カスケードインパクトを用いて粒子径分布を測定した。粒径 1~7 μm が 38% を占め, 暴露量の 43% が 7 μm 以下の呼吸可能な粒子であった。

粒子径 (μm)	粒子径分布* (質量, %)
>7	57
3~7	29
1~3	9
0~1	5

*2 回の測定値の平均値

暴露条件 : チャンバー容積 約 100 ℓ

通気量 1000 ℓ/時

噴射圧 3 気圧

検体 (粒径 < 0.045 mm (99%)) をインジェクターを用いて噴射し, 4 時間の鼻部暴露を行った。

試験項目

暴露中及び暴露後 14 日間, 中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき, 肉眼的病理検査を実施した。体重測定は暴露日, 暴露後 7 及び 14 日に行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果

	雄	雌
暴露濃度 (mg/m ³)	5038	
LC ₅₀ (mg/m ³)	5038 以上	
死亡開始時間 終了時間	14 日後まで死亡例なし	
症状発現時期 症状消失時期	暴露開始後 2 時間 暴露開始後 2 日	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
死亡の認められなかった最 高濃度 (mg/m ³)	雌雄とも 5038	

中毒症状としては、雌雄に関係なくすべての動物で呼吸困難及び体毛のもつれが観察された。

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) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 T-13)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1983 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, 3 匹 (雄 1 匹, 雌 2 匹)
12~13 週齢 (体重 2.3~2.4 kg)

試験期間

3 日間観察

試験方法

検体 0.5 g を水道水で湿らせ, 刈毛した動物の背中の皮膚 (3 cm 四方) に塗布した。塗布時間は 4 時間とした。

観察項目

塗布終了後 1, 24, 48 及び 72 時間に塗布部分の刺激性変化 (紅斑, 浮腫) の有無等を Draize 法に従って観察した。尚, 評価の最高点は紅斑及び痂皮形成 : 4, 浮腫形成 : 4 である。

試験結果

観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

変 化	塗 布 終 了 後			
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅 斑	0	0	0	0
浮 腫	0	0	0	0
合 計	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

3 匹とも検体を塗布した皮膚には刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から, テフルベンズロン原体はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-10)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1983 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, 3 匹 (雄 2 匹, 雌 1 匹)
12~13 週齢 (体重 2.2~2.3 kg)

試験期間

3 日間観察

試験方法

検体 0.1 g を左眼の結膜のう内に投与した。

観察項目

投与後 1, 24, 48 及び 72 時間に角膜, 虹彩及び結膜の刺激性変化等を Draize 法に従って観察した。

試験結果

観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の刺激性変化としては、軽度の発赤が投与後 1 時間に認められたが、これらの変化は投与後 24 時間には消失した。

以上の結果から、テフルベンズロン原体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

テフルペンズロン原体のウサギ眼刺激性試験の結果表

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 29	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 30	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 31	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	合計		39	3	0	0	0
	平均		13	0.3	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 T-16)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1984 年

検体の純度

試験動物

ハートレー系モルモット, 1 群雌雄各 10 匹 (溶媒対照群は各 5 匹)
8~9 週齢 (体重 雄 430~507g, 雌 423~520g)

試験期間

31 日間

試験方法

Maximization 法

投与量設定根拠:

感作

: 背部を刈毛し, (a) FCA と生理食塩水/ポリプロピレングリコール (1:1) の 50:50 注射液 0.1 ml, (b) 検体溶液: 0.1 ml, (c) FCA + 検体溶液 (1:1) 0.1 ml を皮内投与し, 7 日後に同部位を再び刈毛, 剃毛し, 検体溶液を 48 時間閉塞貼付した。

惹起

: 局所貼付の 2 週間後に, 各動物の左腹側部を刈毛, 剃毛し, 検体溶液を 24 時間閉塞貼付した。

第 1 回の惹起暴露から 1 週間後, 右腹側部に第 2 回の惹起暴露を実施した。

観察項目

第 1 及び第 2 回目惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し, 以下の基準で採点した。

紅斑なし	0
極く軽度の紅斑 (かろうじて認め得る)	1
境界ははっきりした紅斑	2
中度から高度の紅斑	3
重度の紅斑 (ビートのような赤色) から 軽度の痂皮形成 (深部損傷) まで	4
紅斑の最高点	4

本資料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

第1回及び第2回の惹起暴露後における皮膚反応の発生率を次表に示す。

			供試動物数	感作反応動物数											陽性率		
				24 時間後					48 時間後								
				感作	惹起	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計
0	1	2	3			4	0	1	2	3		4					
第1回惹起	皮内:2.5%検体	塗布:	20	15	5	0	0	0	5	19	1	0	0	0	1	25	5
	塗布:25%検体	25%検体															
第1回惹起	皮内: 溶媒	塗布:	10	7	3	0	0	0	3	10	0	0	0	0	0	30	0
	塗布: 溶媒	25%検体															
第2回惹起	皮内:2.5%検体	塗布:	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	塗布:25%検体	25%検体															
第2回惹起	皮内: 溶媒	塗布:	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	塗布: 溶媒	25%検体															

第1回の惹起暴露後の観察では、評点1の陽性反応を示す個体が検体群及び溶媒対照群で認められ、24時間後及び48時間後の観察では陽性率(評点1の陽性反応を示す個体の割合%)が検体群では25%及び5%、溶媒対照群では30%及び0%であった。これらの陽性率について Fisher の直接確率法で統計検定した結果、検体群と溶媒対照群の間には有意差は認められなかった。第2回の惹起暴露ではいかなる動物にも陽性反応は認められなかった。溶媒対照群でみられた評点1の陽性反応はポリプロピレングリコールによるものと考えられた。従って、第1回惹起暴露の検体投与群で認められた陽性反応は検体よりむしろ溶媒によるものと考えられる。

なお、本試験では陽性対照群は設置されていないが、この試験機関では陽性対照物質を用いて試験系モルモットの感受性検定が年2回行われている。本試験に近い時期では に行われた。

以上の結果から、テフルベンズロン原体の皮膚感作性は陰性であると考えられる。

申請者注：申請者は、溶媒の選択に問題があるが上述の結論の妥当性を損なうものではないと考える。

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) 急性神経毒性

(資料T-48)

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

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) ラットにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-18)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1984年

検体の純度

試験動物 ウィスター系ラット

1群雌雄各15匹 (100及び1000 ppm 投与群は雌雄各10匹)

開始時5週齢 (体重 雄62~80 g, 雌60~73 g)

試験期間 投与13週間 () (対照群及び全投与群)

回復4週間 () (対照群及び10000 ppm

投与群)

投与方法 検体をミキサーを用いて, 0, 100, 1000及び10000 ppmの濃度で飼

料に混入し, 13週間にわたって随時餌食させた。

検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与と関連づけ得るような毒性徴候及び症状は観察されなかった。

対照群も含め全群において死亡はみられなかった。

体重変化: 各動物の体重を1週間に1回測定した。

投与群と対照群の体重増加量には差はみられなかった。

摂餌量: 全動物の摂餌量をケージ別 (5匹収容) に週1回測定した。

投与群と対照群の摂餌量は同程度であった。

検体摂取量: 摂餌量及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以下のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (ppm)		100	1000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	8.02	81.56	809.02
	雌	9.12	94.01	942.43

血液学的検査 : 投与後 6 及び 13 週時に各群の雄雄全動物を対象として、また、4 週間の回復期間終了時に回復群 (対照群及び 10000 ppm 投与群) の雌雄 5 匹ずつ (全動物) を対象として、後部眼窩静脈叢から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球-正赤芽球数、ハインツ小体数、メトヘモグロビン量、白血球数、白血球百分比、赤血球の形態、トロンボプラスチン時間 (PT) 及び部分トロンボプラスチン時間 (PTT) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

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。

血液学的検査の結果表

投与群 (ppm)		100		1000		10000	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
ヘモグロビン量	6 週						↓98
	13 週						↓97
MCV	6 週			↓96			
MCH	6 週			↓96			
MCHC	6 週				↓99		↓98
	13 週						↓99
血小板数	6 週	↑110				↓89	
	13 週					↓87	
網状赤血球数	6 週	↓86		↓84		↓88	↑110
メトヘモグロビン量	13 週						↑110
白血球	桿状核好中球	13 週		↑100			
	分節核好中球	6 週		↑144		↑181	↑150
百分比	リンパ球	13 週		↑133		↑148	
		6 週				↓84	↓89
単球	単球	13 週		↓91	↓92	↓87	
		6 週					↑327
PT	6 週				↓98		
	13 週		↑102			↑102	↓98
PTT	6 週	↓92		↓88			

↑ ↓ : P<0.05, ↓ ↑ : P<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

いずれの変化も、すべて偶発的であり、正常な生物学的変動であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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、その血漿を用いて総蛋白、アルカリフォスファターゼ (ALP)、糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G-GT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム及び塩素イオンを測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

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。

血液生化学検査の結果表

投与群 (ppm)		100		1000		10000	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
総蛋白	13 週			↓ 96			
ALP	6 週	↑127		↑124		↑147	
	13 週	↑ 118				↑141	
糖	13 週				↑ 111		
尿素窒素	13 週		↑ 114				
クレアチニン	13 週				↑ 108		
GOT	6 週			↑ 211	↑ 177	↑376	↑ 166
	13 週					↑502	
GPT	6 週			↑ 425		↑938	
	13 週					↑1335	
LDH	6 週			↑ 125			
	13 週					↑124	
G-GT	6 週	↑ 147					
OCT	6 週				↑ 221	↑597	
	13 週		↑ 181			↑2029	↑187
カルシウム	6 週						↑ 103
	13 週					↓96	↑103
リン	6 週						↓ 90
	13 週				↓ 89		
ナトリウム	6 週					↑ 101	
	13 週					↓ 99	↓99
カリウム	6 週			↑ 107		↑107	
	13 週				↓92		↓ 95
塩素イオン	13 週						↓97

↑ ↓ : P<0.05, ↓ ↑ : P<0.01 (Student の t 検定)
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

1000ppm 以上の群において GOT 活性の上昇（雌雄）、GPT 活性の上昇（雄）がみられた。1000ppm 群の雌及び 10000ppm 群の雌雄で OCT 活性の上昇がみられ、10000ppm 群の雄で ALP 活性の上昇（雄）がみられた。これらの変化は検体投与による影響と考えられる。

その他の統計学的有意差はすべて偶発的であり、正常な生物学的変動であると考えられる。

回復期間の終了時の検査では 10000 ppm 群の雌雄とも異常は認められなかった。

尿検査 : 投与後 6 及び 13 週時に各群の雌雄全動物を対象として、また、4 週間の回復期間終了時に回復群（対照群及び 10000 ppm 群）の雌雄 5 匹ずつ（全動物）を対象として、量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン及び沈渣（鏡検）を検査した。

次表に示すように 13 週時に 1000 ppm 群の雄及び 10000 ppm 群の雌において pH が統計学的に有意な低下を示したが、すべて偶発的であり、正常な生物学的変動であると考えられる。

投与群 (ppm)	100		1000		10000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
pH 13 週			↓86			↓86

↓ : $P < 0.05$, ↓↓ : $P < 0.01$ (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

臓器重量 : 投与後 13 週時に各群の雌雄 10 匹ずつを対象として、また、4 週間の回復期間終了時に回復群（対照群及び 10000 ppm 群）の雌雄 5 匹ずつ（全動物）を対象として、解剖ののち、脳、心臓、肝臓腎臓、肺、脾臓、胸腺、副腎、甲状腺、下垂体及び精巣/卵巣の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

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。

臓器重量の結果表

検査時期		投与 13 週時						回復期間終了時	
投与群 (ppm)		100		1000		10000		10000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重									
肝 臓	重量						↑119		
	対体重比						↑117		
	対脳重量比						↑118		
腎 臓	対体重比					↑ 108			
甲状腺	対体重比					↑ 120			
	対脳重量比					↑ 121			
精巣/卵巣	重量					↑ 108			
	対体重比					↑ 110			
	対脳重量比					↑ 108			
胸腺	重量							↑ 150	
	対体重比							↑145	
	対脳重量比							↑151	

↑ ↓ : P<0.05, ↓ ↑ : P<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 群の雌の肝臓重量の増加及び 10000 ppm 群の雄の精巣重量の増加は、対体重比及び対脳重量比も同様に増加しており、検体投与による影響と考えられる。

また、回復群の 10000 ppm 群の雄に胸腺重量の増加がみられたが 13 週時には同様の変化が認められなかったことから偶発的な変化と考えられる。

申請者注：原報において、腎臓及び甲状腺重量の有意な増加は偶発的な変化と判断されているが、その理由の記載がない。申請者は、絶対重量に有意な増加がない相対重量のみの変動であること、関連する病理組織学的変化が認められないことから、原報と同様に偶発的な変動と考える。

肉眼的病理検査： 投与後 13 週時に各群の雌雄 10 匹ずつを対象として、また、4 週間の回復期間終了時に回復群（対照群及び 10000 ppm 群）の雌雄 5 匹ずつ（全動物）を対象として、検査を行った。

多数の軽微な病変が、対照群及び投与群の動物の様々な臓器において、散発的に観察され、検体投与に関連する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薬株式会社にある。

病理組織学的検査： 対照群及び10000 ppm 群については、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、坐骨神経、大動脈、気管、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、脾臓、膀胱、精巣上体、前立腺、精のう、子宮、上皮小体、骨髄、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、唾液腺、乳腺、皮膚及び付属物、骨格筋、骨（胸骨）、眼（視神経と共に）、ハーダー腺、及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。さらに、100及び1000 ppm 群は、各群の全動物を対象として心臓、肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

検査したいかなる臓器あるいは組織においても、検体投与に関連した所見はみられなかった。多数の自然発生病変が対照群及び投与群の動物において散発的に観察された。これらの病変の種類、発生率及び程度は、いずれの群でも大差はなかった。

以上、テフルベンズロン原体のラットにおける13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、1000ppm以上でGOT活性の上昇（雌雄）及びGPT活性の上昇（雄）、1000ppm（雌）及び10000ppm（雌雄）でOCT活性の上昇、10000ppmでALP活性の上昇（雄）、10000ppmで肝臓重量の増加（雌）及び精巣重量の増加（雄）がみられた。したがって、無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄8.02 mg/kg/日、雌9.12 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) マウスにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-19)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1987 年

検体の純度

試験動物

ICR 系マウス 1 群雌雄 12 匹

投与開始時 5~6 週齢 (体重 雄 27.2~31.8 g, 雌 21.3~25.6 g)

試験期間

投与 13 週間 ()

投与方法

検体を混合機を用いて, 0, 100, 1000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し, 13 週間にわたって随時授食させた。

検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量の設定根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因する症状は観察されなかった。

13 週時に 10000 ppm 群の雄 1 例が排尿不全のため死亡した。その他の投与群では死亡例はなかった。

体重変化: 全動物の体重を投与期間中 1 週間に 1 回測定した。

雌雄ともに, 対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率: 全動物の摂餌量をケージ毎 (3 匹収容) に週 1 回測定し, 食餌効率も算出した。

摂餌量については雌雄ともに, 対照群と投与群の間に投与量に関連した変化は認められなかった。食餌効率についても雌雄で対照群と投与群の間に差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量 : 摂餌量及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下表のとおりである。

投与群 (ppm)		100	1000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.85	115.3	1213
	雌	13.7	143.1	1450

血液学的検査 : 13週間投与終了後に、各群の雌雄全動物を対象として、後大静脈から採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数及び白血球百分比を測定した。いずれの検査項目においても、雌雄ともに統計学的に有意な変化は見られなかった。

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、動物を対象として、その血漿を用いて、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総蛋白、糖、尿素窒素、総コレステロール及びカルシウムを測定した。

以下に対照群と比べ統計的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	100		1000		10000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
GOT						↓ 88
GPT				↑ 155	↑ 195	⇕ 236
ALP						↑ 132
糖					↓ 80	↑ 114
総コレステロール				↑ 129		⇕ 151

↑ ↓ : P < 0.05, ⇕ ⇕ : P < 0.01 (Dunnett 又は Scheffé の多重比較検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

10000 ppm 群では、雌雄とも GPT が増加し、雌では ALP 及び総コレステロールの増加が認められた。1000 ppm 群では、雌で GPT 及び総コレステロールの増加が認められた。これらの変化は検体投与に起因する影響と思われる。

10000 ppm 群の雌雄で認められた糖の増加及び減少、雌で認められた GOT の減少は検体投与に起因する変化とは考えられない。

尿検査 : 投与後 13 週時に各群の雌雄全生存動物を対象として、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲンを検査した。
以下に対照群と比べ、統計的有意差の認められた pH の変動を示す。

投与群 (ppm)		0 (対照)		100		1000		10000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
尿 pH	5								
	6		2		3		4	3	11**
	7	4	7	7	6	11	6	4	1
	8	8	3	5	3	1*	2	4	
	9								

*: P<0.05, **: P<0.01 (Mann-Whitney の U 検定)

10000 ppm 群の雌で pH の低下が認められたが、対照群に pH の高い個体が偶発的に多かった結果生じた見かけ上の変化と考えられた。

眼科学的検査 : 投与後 13 週時に対照群と 10000 ppm 群の雌雄全生存動物を対象として、検査した。

10000 ppm 群の雌雄で眼の異常は認められなかった。

臓器重量 : 13 週間投与終了後に、全生存動物を対象として解剖ののち脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣/卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計的有意差の認められた項目を次頁に示す。

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。

臓器重量の結果表

投与群 (ppm)	100		1000		10000	
性 別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重						
肝 臓 重 量			↑124	↑129	↑131	↑152
対体重比			↑121	↑118	↑137	↑149

↑↑ : P<0.01 (Dunnett 又は Scheffé の多重比較検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 及び 1000 ppm 群の雌雄において、肝臓重量及びその対体重比の増加が認められ、検体投与による影響と考えられる。

肉眼的病理検査： 13 週間投与終了後の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

以下に対照群と比べ、発生頻度に統計学的有意差の認められた項目を示す。

(発生数)

投与群 (ppm)	0 (対照)		100		1000		10000	
性 別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓の腫大	1	0	0	0	8**	4*	9**	10**
肝臓の暗調化	0	0	0	0	2	0	6**	0

* : P<0.05, ** : P<0.01 (Fisher の直接確率法)

雌雄の 1000 ppm 以上の投与群において、肝臓の腫大の発生頻度が対照群に比べて高かった。また、10000 ppm 群の雄で肝臓の暗調化の発生頻度が高かった。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

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、重量測定臓器を含め、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、骨・骨髄、リンパ節、大動脈、唾液腺、食道、胃、胆のう、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、膀胱、精巢上体、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺、及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、鏡検した。

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

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。

病理組織学的検査の結果表

(発生数)

投与群 (ppm)		0 (対照)		100		1000		10000	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
肝 臓	小葉中心性細胞腫大	1	0	0	0	11**	9**	12**	12**
	小葉中心性細胞脂肪化	1	0	2	0	10**	0	5	1

** : P<0.01 (Fisher の直接確率法)

雌雄の 1000 ppm 以上の投与群において、小葉中心性肝細胞腫大の発生頻度が対照群に比して高く、検体投与による影響と考えられた。1000 ppm 群の雄で増加した小葉中心性肝細胞脂肪化は用量依存性が認められず、検体投与とは関連のない変化と考えられた。

その他に種々の所見が対照群を含む全群の雌雄に散発的に認められたが、いずれの変化も検体投与によるものとは考えられなかった。

以上、テフルベンズロン原体のマウスにおける 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、1000ppm の雌で GPT 及び総コレステロールの増加、10000ppm の雌雄で GPT の増加と同群の雌で ALP 及び総コレステロールの増加が認められた。また、1000 ppm 以上の雌雄で肝臓重量の増加、ならびに肉眼的には肝臓の腫大、肝臓の暗調化 (10000ppm の雄のみ)、組織学的には小葉中心性肝細胞腫大の発生頻度の増加が認められた。従って、無作用量は 100 ppm (雄 11.85 mg/kg/日、雌 13.7 mg/kg/日) であると判断された。

申請者注：認められた毒性所見に基づき、無毒性量も 100 ppm (雄 11.85 mg/kg/日、雌 13.7 mg/kg/日) であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) イヌにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-21)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1985 年

検体の純度

試験動物 ビーグル犬, 1 群雌雄各 4 頭
開始時 20~28 週齢 (体重 雄 5.6~7.9 kg, 雌 3.7 kg~6.4 kg)

試験期間 投与 13 週間 ()

投与方法 検体を粉細した飼料に 0, 100, 1000 及び 10000 ppm の濃度で混入し, 13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

全観察期間を通して, 軟便が全例で散発的に観察された。一般にその程度は, 投与期間中の最初の 1/3 の時期においてより重く, その後は軽減した。軟便は対照群の雄において最も顕著であった。雌では, 対照群に比べ 1000 及び 10000 ppm 群で軟便の発生が増加した。1000 及び 10000 ppm 群の雌で, 投与期間中に 1 度, 糞便に血液及び/または粘液が見られた。100 ppm 群の雄 1 頭及び 10000 ppm 群の雌 1 頭では, 投与後 4 日に嘔吐がみられた。これらの症状はいずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

対照群も含め全群において死亡はみられなかった。

体重変化 : 各動物の体重を 1 週間に 1 回測定した。

体重増加量は全例でほぼ同程度であった。

摂餌量 : 摂餌量は毎日記録し, 全個体の週間平均摂餌量及び各群の週間平均摂餌量を計算した。

数例のわずかな変動を除き, 投与群の雌の摂餌量は対照群のそれと大差なかった。雄の摂餌量は全群で同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量 : 摂餌量及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以下のとおりである。

投与群 (ppm)		100	1000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.45	33.7	318
	雌	3.97	42.8	417

血液学的検査 : 試験開始時ならびに投与後4, 8及び13週時に各群の雌雄全動物を対象として, 頸静脈から採血し, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数, 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), 血小板数, 網状赤血球数, 有核赤血球-正赤芽球数, ハイツ小体数, メトヘモグロビン量, 白血球数, 白血球百分比, 赤血球の形態, トロンボプラスチン時間 (PT) 及び部分トロンボプラスチン時間 (PTT) を測定した。以下に対照群と比べ統計的有意差の認められた項目を示す。

なお, 投与開始時の結果については省略する。

投与群 (ppm)		100		1000		10000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
MCHC	4週	↑102					
	8週			↓99		↓97	
	13週					↓97	
網状赤血球数	8週	↓54				↓46	
メトヘモグロビン	13週	↑143					
白血球百分比	分節核好中球	4週				↓84	
	好酸球	4週			↑400		
	リンパ球	13週				↓72	
	単球	13週	↑240				↑240
PTT	4週		↑112		↑109		
	13週		↑110				

↑↓: P<0.05, ↓↑: P<0.01 (Studentのt検定)

表中の数値は対照群を100とした場合の値

いずれの変化も, 偶発的であり, 生物学的変動の範囲内の変化であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査におけると同一の検査時期，動物を対象として，その血漿を用いて総蛋白，アルカリフォスターゼ（ALP），糖，尿素窒素，クレアチニン，総ビリルビン，総コレステロール，グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOP），グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT），乳酸脱水素酵素（LDH），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（G-GT），オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ（OCT），カルシウム，リン，ナトリウム，カリウム及び塩素イオンを測定した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

なお，投与開始時の結果については省略する。

投与群 (ppm)		100		1000		10000	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
総蛋白	8 週		↑ 105		↓ 95		
ALP	13 週				↑ 169		
総ビリルビン	4 週	↑ 223				↑ 209	
総コレステロール	4 週	↑ 131					
	13 週	↑ 119					
GOT	13 週				↑ 135		
OCT	4 週					↑ 450	
カルシウム	8 週				↓ 94		
	13 週				↓ 92		
リン	8 週				↓ 90		
ナトリウム	4 週				↑ 102		
	13 週		↓ 98				
カリウム	13 週	↑ 109					
塩素イオン	13 週					↑ 103	

↑ ↓ : P < 0.05, ↓ ↑ : P < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 群の雄 1 頭 (No. 15) 及び雌 1 頭 (No. 32) において GOT, GPT, ALP 及び OCT の増加がみられ，検体投与による影響と考えられる。これらの個体の測定値を次表（次頁）に示す。

その他の差は，すべて偶発的であり，正常な生物学的変動であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

高値を示した 10000ppm 群の 2 個体の血液生化学検査値

項目 (単位)	検査 時期	対照群の平均値		10000ppm 群 雄	10000ppm 群 雌
		雄	雌	No. 15 の測定値	No. 32 の測定値
ALP (ukat/l)	4 週	5.74	6.43	17.28	21.04
	8 週	5.51	5.99	16.93	10.21
	13 週	4.57	5.12	8.28	6.39
GOT (ukat/l)	4 週	0.66	0.64	2.00	2.72
	8 週	0.78	0.69	1.30	0.99
	13 週	0.72	0.66	0.75	0.70
GPT (ukat/l)	4 週	0.69	0.50	6.20	6.67
	8 週	0.92	0.74	4.39	1.46
	13 週	0.93	0.65	2.45	1.29
OCT (nkat/l)	4 週	63.76	42.51	553.44	963.53
	8 週	124.47	38.76	333.40	131.69
	13 週	71.26	86.27	171.70	140.03

尿検査 : 試験開始時ならびに投与後 4, 8 及び 13 週時に各群の雌雄全動物を対象として, 比重, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, 亜硝酸塩, ウロビリノーゲン及び沈渣 (鏡検) を検査した。

10000 ppm 群の雄において 13 週時に比重が統計学的に有意な低下を示し, また 100 ppm 群の雌 (8 週時), 1000 ppm 群の雌 (4 及び 8 週時) 及び 10000 ppm 群の雌 (4 週時) において pH が統計学的に有意な上昇を示したが, すべて偶発的であり, 生物学的変動の範囲内の変化であると考えられる。

聴覚検査 : 投与開始前, 投与 13 週時に全動物を対象として, 単一波長音による聴覚検査を行い, 聴覚障害の有無を検査した。

いずれの動物にも聴覚障害は認められなかった

眼科学的検査 : 試験開始時及び投与後 13 週時に各群の雌雄全動物を検査した。

各投与群とも, 検体投与による影響を考えられる異常は認められなかった。

臓器重量 : 投与後 13 週時に, 全生存動物を対象として, 解剖ののち, 脳, 心臓, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 精巣, 卵巣, 副腎, 下垂体, 甲状腺及び胸腺の重量を測定した。また, 対体重比及び対脳重量比も算出した。以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

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。

臓器重量測定の結果表

投与群 (ppm)		100		1000		10000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重							
心臓	対体重比				↑122		
肝臓	重量					↑123	
	対体重比						↑118
	対脳重量比					↑126	↑119

↑ ↓ : P<0.05, ↓ ↑ : P<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1000 ppm 群の雌で見られた心臓重量の対体重比の増加は、偶発的な変化と考えられた。10000 ppm 群の雌雄見られた肝臓の重量ないし相対重量（対体重比，対脳重量比）の増加は検体投与に起因する影響と考えられた。

肉眼的病理検査： 投与後 13 週時に全生存動物を対象として，検査を行った。

肝臓： 10000 ppm 群の雄 1 頭 (No. 15) で肝臓の硬化及び被膜表面の粗造がみられ，検体投与による変化と考えられた。

胃： 1000 ppm 群の雌 2 頭及び 10000 ppm 群の雌 2 頭において，幽門部に限局した暗赤色の病巣（直径約 0.5 cm）が観察され，こられの変化は関連する組織変化が認められ（後述），検体投与に関連すると考えられた。

対照群の雄 1 頭，10000 ppm 群の雄 3 頭及び雌 3 頭において，幽門部あるいは胃底部に結節状の病巣（直径約 2 mm）が認められたが，検体投与に関連しない変化と判断された。

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，重量測定臓器を含め，大動脈，肺，気管，膵臓，唾液腺，食道，腸間膜リンパ節，胆のう，舌，胃，十二指腸，脊髄，坐骨神経，眼，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，精巣上体，頸部リンパ節，前立腺，膀胱，子宮，上皮小体，乳腺，皮膚，骨格筋，骨，骨髓，及び肉眼的病変部について，病理標本作製し，鏡検した。

肝臓及び胃の病理組織学的変化の発生頻度を次頁に表示する。

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。

病理組織学的検査の結果表

(発生数)

投与群 (ppm)	0 (対照)		100		1000		10000		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
肝臓	クッパー細胞の増加	4	3	4	3	4	3	4	3
	円形細胞浸潤	0	0	2	0	1	0	4	1
	壊死	0	0	2	0	0	0	1	1
	線維化	0	0	1	0	0	0	1	0
	好酸性体	0	0	0	0	0	0	1	1
	小葉間実質組織の虚脱	0	0	1	0	0	0	1	1
	胆管増生	2	1	1	1	0	0	1	1
	顆粒球の浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	巣状胃炎	0	0	0	0	0	1	0	2
	濾胞過形成	1	0	0	0	0	0	3	3

(統計検定は非実施)

肝臓 : 小葉中心、門脈及び/又は被膜下へのリンパ球、単球又は形質細胞の軽度の浸潤を伴った軽度の肝臓病変が 100 ppm 群の雄 1 頭 (No. 5) 及び 10000 ppm 群の雌 1 頭 (No. 32) に見られた。さらに 10000 ppm 群の雄 1 頭 (No. 15) では上記の病変に加えて、線維化、小葉間結合組織の壊死及び壊死部の出血が見られ、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

100 ppm 群の雄 1 頭 (No. 5) でみられた軽度の肝臓病変は 10000 ppm で認められた病変に類似しているものの、病理組織学的検査においてのみ認められた変化であるため、その意義は不明確であった。

申請者注：引き続き追加実施されたイヌ亜急性経口毒性試験 (資料 T-22, 投与量 0, 30, 100ppm) において、肝臓病変は観察されなかった。したがって、本試験の 100 ppm 群の雄 1 頭 (No. 5) で観察された肝臓病変は偶発的と判断された。

胃 : 軽度ないし中等度の巣状胃炎が 1000 ppm 群の雌 1 頭, 10000 ppm 群の雌 2 頭で認められ、検体投与による影響と考えられた。幽門部粘膜の濾胞過形成が対照群の雄 1 頭, 10000 ppm 群の雌雄各 3 頭で認められたが、検体投与による影響とは判断されなかった。(申請者注：その理由は原報に述べられていないが、対照群でも観察されたことがその理由と考える。)

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。

以上、テフルベンズロン原体のビーグル犬における 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、10000 ppm 群の雌雄で GOT, GPT, ALP 及び OCT の増加、肝臓重量の増加ならびに肝臓病変がみられた。また、1000 ppm 及び 10000 ppm 群の雌で巣状胃炎がみられた。従って、無毒性量は 100 ppm (雄 3.45mg/kg/日, 雌 3.97mg/kg/日) であると判断された。

申請者注) 申請者は、雄の 1000 ppm 群では検体投与による影響が認められていないので、雄の無毒性量は 1000 ppm (33.7 mg/kg/日) と判断する。

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) イヌにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (追加試験) (資料 T-22)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1985 年

検体の純度

試験動物

ビーグル犬, 1 群雌雄各 4 頭

開始時 4~5 ヶ月齢 (体重 雄 4.4~6.1 kg, 雌 3.5~4.9 kg)

試験期間

投与 13 週間 ()

投与方法

検体を粉細した飼料に, 0, 30 及び 100 ppm の濃度で混入し, 13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 2 回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中を通し, 下痢の自然発生が各群の多数の動物で観察された。100 ppm 群の雄 1 頭 (No. 10) では投与後 12 日糞中に痕跡量の粘液が認められた。30 ppm 群の雌 1 頭 (No. 19) は投与後 38 日に嘔吐した。これらの症状は検体投与に関連した変化であるとは考えられなかった。

対照群も含め全群において死亡はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重変化 : 各動物の体重を1週間に1回測定した。
雌雄の投与群の平均体重増加量が対照群の値をわずかに下回ったが、統計学的有意差は認められず検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量 : 摂餌量を毎日記録し、全個体の週間平均摂餌量及び各群の週間平均摂餌量を計算した。
投与の雌雄の平均摂餌量は対照群と大差なかった。投与後5週時には全群の平均摂餌量が特に雌で突然減少したが、これは検体投与に起因する変化ではなく、新しいバッチの飼料を使用したことによるものと考えられる。

検体摂取量 : 摂餌量及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下表のとおりである。

投与群 (ppm)		30	100
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.24	4.42
	雌	1.49	5.07

血液学的検査 : 試験開始時ならびに投与後4, 8及び13週時に各群の雌雄全動物を対象として、頸静脈から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板、網状赤血球数、有核赤血球-正赤芽球数、ハイツ小体数、メトヘモグロビン量、白血球数、白血球百分比、赤血球の形態、トロンボプラスチン時間 (PT) 及び部分トロンボプラスチン時間 (PTT) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

なお、投与開始時の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。

血液学的検査の結果表

投与群 (ppm)		30		100	
性 別		雄	雌	雄	雌
赤血球数	8 週		↓ 95		↓ 92
	13 週				↓ 93
MCHC	8 週			↑ 104	
白血球数	4 週			↑ 125	
PT	4 週				↑ 116
	8 週				↑ 114
	13 週				↑ 112
PTT	4 週			↑ 109	

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

いずれの変化も、正常な生物学的変動であると考えられる。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査におけると同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて総蛋白、アルカリフォスターゼ (ALP)、糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G-GT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、塩素イオンを測定し、また電気泳動法により血漿蛋白の各分画を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

なお、投与開始時の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。

血液生化学検査の結果表

投与群 (ppm)		30		100		
性 別		雄	雌	雄	雌	
ALP	8週				↓60	
糖	4週			↑111		
	8週			↑116		
クレアチニン	13週			↑116		
総ビリルビン	4週	↓48		↓46		
	8週			↓58		
GOT	8週			↑114		
LDH	8週			↑137		
OCT	8週	↓60				
	13週		↓82		↓83	
カルシウム	4週			↓96	↓95	
	8週			↓92		
	13週		↓94	↓95	↓94	
塩素イオン	4週				↑104	
血漿蛋白質分画	比	アルブミン	4週	↓93		
			8週	↓91		
			13週	↓93		
		α1-グロブリン	4週			↑285
		α2-グロブリン	4週		↓76	
		総βグロブリン	13週		↑117	
		γグロブリン	8週	↓81		
		アルブミン/ グロブリン比	4週		↓84	
			8週		↓82	
	13週			↓85		
	絶対量	アルブミン	8週	↓90		↓87
		α1-グロブリン	4週			↑280
		α2-グロブリン	13週	↑127		
		γグロブリン	8週	↓79		

↑↓ : P<0.05 (Dunnet 検定又は Steel 検定)
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

いずれの変化も、偶発的で正常な生物学的変動であると考えられる。

尿検査 : 試験開始時、ならびに投与後 4、8 及び 13 週時に各群の雌雄全動物を対象として、比重、色、外観、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣（鏡検）を検査した。
100 ppm 群の雄において 8 週時に比重が対照群に比べて統計学的に有意な上昇を示したが、偶発的であり、正常な生物学的変動であると考えられる。

聴覚検査 : 投与開始前、投与 4 及び 13 週時に全動物を対象として、単一波長音による聴覚検査を行い、聴覚障害の有無を検査した。
いずれの動物にも聴覚障害は認められなかった

眼科学的検査 : 試験開始時ならびに投与後 4 及び 13 週時に各群の雌雄全動物を検査した。
結膜の発赤が見られた動物数及び個体番号を下表に示す。

試験群 (ppm)	0 (対照群)	30	100
試験開始時	1 (No. 13)	1 (No. 17)	0
4 週	1 (No. 2)	0	2 (No. 12, 21)
13 週	4 (No. 3, 4, 13, 15)	1 (No. 17)	5 (No. 10, 11, 12, 21, 24)

対照群及び 100 ppm 群において 13 週時に結膜に発赤が認められた動物数が増加した。対照群及び 30 ppm 群における発赤の程度はいずれの検査時期においても軽微であったが、100 ppm 群において 4 週時の 1 頭及び 13 週時の 2 頭ではこれが重度であった。対照群の 1 頭（4 週）及び 30 ppm 群の 2 頭（13 週）で水様の分泌物が観察された。100 ppm 群において 4 週時に 2 頭及び 13 週時に 1 頭で膿様の分泌物が観察された。30 ppm 群において、No. 17 の動物で 4 週時に両角膜に表在性の不透明な斑が、No. 18 の動物で 13 週時に右角膜上に多発性混濁域及び水晶体の上後方に点状混濁が認められた。
これらの投与群で認められた眼科学的所見は、対照群でも同程度の頻度で認められた変化であり投与に関連したもの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。

臓器重量 : 投与後 13 週時に、全生存動物を対象として解剖ののち、脳、下垂体、心臓、肝臓、甲状腺、胸腺、腎臓、副腎、脾臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比、対脳重量比も算出した。以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	30		100	
	雄	雌	雄	雌
最終体重				
心臓 対体重比	↑ 129			
副腎 対体重比				↑ 200

↑ : $P < 0.05$ (Dunnett 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与に起因すると考えられる臓器の絶対重量及び相対重量(対体重比、対脳重量比)の変化は認められなかった。

肉眼的病理検査 : 投与後 13 週時に、全生存動物を対象として、検査を行った。

数例の肉眼的所見が見られたのみであった。これらの所見の種類及び発生率は、検体投与による影響を示唆するものではなかった。

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、重量測定

臓器を含め大動脈、骨、骨髄、精巣上体、食道、眼、胆のう、大腸(盲腸、結腸、直腸)、肺、リンパ節(頸部、腸間膜)、乳腺、脾臓、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、脊髄、胃、舌、気管、膀胱、子宮及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、鏡検した。

全試験群の動物の様々な臓器で軽微な病変が認められた。これらの病変の種類、発生率及び程度は、投与群、対照群とも同程度であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上、テフルベンズロン原体のビーグル犬における 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験（追加試験）において、検体を投与したイヌの肝臓にはいかなる血液生化学的ないし病理学的異常所見もみられなかった。さらに、その他の検査項目においても検体投与に起因の変化が認められなかったので、無毒性量は 100 ppm（雄 4.42 mg/kg/日、雌 5.07 mg/kg/日）であると判断された。

申請者注： 申請者は、資料 T-21 の成績もふまえ、イヌの亜急性毒性試験における無毒性量は雄 1000 ppm (33.7 mg/kg/日)、雌 100 ppm (3.97 mg/kg/日) であると判断する。

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

試験省略

理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

試験省略

理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料 T-49)

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

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) 慢性毒性及び発癌性

1) イヌにおける 12 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料 T-23)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験動物 ビーグル犬, 1 群雌雄各 4 頭

開始時 6~8 ヶ月齢 (体重 雄 5839~8092 g, 雌 4981~6744 g)

試験期間 12 ヶ月 ()

投与方法 検体を飼料に 0, 30, 100 及び 500 ppm の濃度で混入し, 12 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 2 回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

下痢, 粘液便, 粘膜・血液便及び嘔吐が対照群を含む全群で少数例みられたが, いずれも検体投与による変化とは考えられなかった。
試験期間中を通じて死亡は認められなかった。

体重変化: 各動物の体重を 1 週間に 1 回測定した。

検体投与に伴う雌雄の体重変化は認められなかった。

摂餌量: 全生存動物の摂餌量を毎日測定した。

検体投与に伴う雌雄の摂餌量の変化は認められなかった。

検体摂取量: 摂餌量及び設定濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は以下に示す通りである。

投与群 (ppm)		30	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.98	3.15	17.30
	雌	1.16	4.02	17.98

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査 : 投与開始前ならびに投与後 13 週, 26 週及び 52 週時に雌雄全群の全動物を対象として, 頸静脈から採血し, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 赤血球数, 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), 血小板数, 網状赤血球数, 有核赤血球数, ハイツ小体数, メトヘモグロビン量, 白血球数, 白血球百分比, トロンボプラスチン時間及び部分トロンボプラスチン時間を測定した。また, 赤血球の形態も観察した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

なお, 投与開始前の結果については省略した。

投与群 (ppm)		30		100		500	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
MCV	26 週	↑ 106					
MCHC	13 週	↑ 103					
白血球数	26 週			↑ 134			
メトヘモグロ ビン量	13 週				↓ 44		
	52 週		↓ 50				

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

各検査項目にみられたすべての統計学的有意差は, 偶発的な変化であり, 正常な生物学的変動であった。

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, 動物を対象として, その血漿を用いて, グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT), グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT), 乳酸脱水素酵素 (LDH), アルカリフォスファターゼ (ALP), γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G-GT), オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT), 総蛋白, 糖, 尿素窒素, クレアチニン, 総ビリルビン, 総コレステロール, カルシウム, リン, ナトリウム, カリウム, 塩素イオンを測定し, また, 電気泳動法により血漿蛋白の各分画を調べた。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を次頁に示す。

なお, 投与開始前の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。

血液生化学検査の結果表

投与群 (ppm)		30		100		500			
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌		
GOT	13 週			↑ 122					
LDH	13 週						↑ 201		
	26 週			↑ 159	↑ 133	↑ 149			
ALP	13 週	↑ 170		↑ 175					
	52 週						↑ 234		
OCT	13 週					↑ 217			
尿素窒素	52 週				↑ 134				
クレアチニン	13 週				↑ 117				
	26 週	↓ 82		↓ 80		↓ 69			
ナトリウム	26 週			↓ 97			↓ 98		
カリウム	13 週		↓ 90		↓ 91		↓ 89		
	26 週			↑ 109		↑ 106			
塩素イオン	26 週	↑ 106							
血漿蛋白質分画	比	アルブミン	52 週		↓ 89				
		A1-GLOB ¹⁾	13 週				↓ 66		
			52 週		↑ 163		↑ 154	↑ 168	
		A2-GLOB ²⁾	26 週			↑ 127			
			B2-GLOB ³⁾	13 週		↑ 123		↑ 129	↑ 127
		SB-GLOB ⁴⁾	13 週		↑ 117		↑ 119	↑ 119	
	A/G 比	52 週		↓ 78					
	絶対量	アルブミン	52 週					↓ 88	
		A1-GLOB	13 週				↓ 67		
			52 週		↑ 161			↑ 170	
		A2-GLOB	26 週			↑ 140			
		B2-GLOB	13 週		↑ 128		↑ 132	↑ 138	
SB-GLOB		13 週		↑ 120		↑ 121	↑ 129		
G-GLOB ⁵⁾	26 週	↑ 128							

¹⁾アルファ 1-グロブリン, ²⁾アルファ 2-グロブリン, ³⁾ベータ 2-グロブリン,
⁴⁾総ベータ-グロブリン, ⁵⁾ガンマ-グロブリン

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

上記の各検査項目にみられた統計学的な有意差はすべて偶発的なものであり、正常な生物学的変動であった。

申請者注：OCT 活性の高値が 500ppm 群の 13 週時の雄にみられ、ALP 活性の高値が 500ppm 群の 52 週時の雌にみられた。OCT の変動については、500ppm 群雄に投与開始前から高値を示す 1 個体があり、それが群平均値を押し上げていると考えられる。また、ALP については 500ppm 群雌の群平均値は投与開始前から対照群より高値を示していた。以上のことから、500ppm 群の OCT 及び ALP 活性の有意な高値は偶発的な変動であると考ええる。

尿検査 : 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、外観、pH、比重、ケント体、蛋白質、糖、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンを測定した。また、沈渣を鏡検した。

52 週時に雌の 500 ppm 群で pH の上昇が見られたが、偶発的な変化であり、正常な生物学的変動であった。

聴覚検査 : 投与開始前及び投与後 52 週時に雌雄各群の全動物を対象として、聴覚障害の有無を検査した。

検体投与によると考えられる変化はみられなかった。

眼科学的検査 : 投与開始前及び投与後 52 週時に雌雄各群の全動物を対象として検査した。

投与群に見られた所見はすべて対照群においても見られるか、投与開始前にも見られたものであった。

臓器重量 : 試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち脳、下垂体、心臓、肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、脾臓及び精巢（卵巣）の重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比も算出した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	30		100		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重				↓77		
肝臓 重量					↑118	
腎臓 重量			↑123			
対体重比		↑122				

↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

500 ppm 群の雄で肝臓重量の増加がみられ検体投与による影響と考えられた。腎臓重量の変化は用量相関性が認められず、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査： 試験終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。

観察された少数の所見はすべて、それらの発生率、種類及び程度から、検体投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査： 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、大動脈、骨（胸骨）、骨髄（胸骨）、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、眼、気管支、肺、唾液腺、胸腺、膵臓、胆のう、前立腺、子宮、膀胱、精巣上体、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、坐骨神経、骨格筋、脊髄及び肉眼的病変部について病理標本作製し、鏡検した。

各群に認められた主要な非腫瘍性病変の発生数は以下の通りである。

(発生数)

投与群 (ppm)	0 (対照)		30		100		500		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
〔腎 臓〕 鈣質沈着	4	4	4	4	4	4	4	4	
	尿細管拡張	3	2	2	2	0	1	3	1
	尿細管空胞化	0	4	0	3	0	4	0	4
〔肝 臓〕	クッパー細胞増生	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	1	0	0
	脂肪変化	0	0	0	0	1	0	0	0
〔下垂体〕 のう胞	4	3	4	3	4	4	3	4	
〔前立腺〕 リンパ球様細胞の浸潤	3	-	4	-	1	-	3	-	
〔胸 腺〕 のう胞	1	1	2	3	1	2	2	1	

(統計処理は非実施)

上記の病変も含め、対照群及び投与群に認められた全ての病変の発生率、種類及び程度は対照群と投与群で同程度であった。

また、全検査動物に腫瘍性変化はみられなかった。

以上の結果から、テフルベンズロン原体の 12 ヶ月間飼料混入投与による犬慢性毒性試

本資料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。

験における影響として、500 ppm 群の雄で肝臓重量の増加が見られたので、無作用量は雄では 100 ppm (3.15 mg/kg/日)、雌では 500 ppm (17.98 mg/kg/日) であると判断された。

申請者注：12 ヶ月間経口投与により 500 ppm 群の雄でのみ認められた肝臓重量の増加（対照群値に比べ 18%の増加）は、肝障害を示唆する血液生化学検査値の変動や病理組織学的変化を伴わない変化であることから、検体投与による影響ではあるものの毒性学的意義に乏しい変化であると考え。従って、本試験の無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄 17.30 mg/kg/日、雌 17.98 mg/kg/日）と判断する。

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慢性毒性・発癌性併合試験 (資料 T-24)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1987 年

検体の純度

試験動物

ウイスター系ラット, 開始時 6 週齢

(体重 雄 68~95 g, 雌 67~96 g)

試験期間及び動物数

	1 群あたり動物数		投与開始及び終了年月日
	雄	雌	
投与後 53 週時 中間屠殺群	10	10	
投与後 107 週 時中間屠殺群	10	10	
投与後 120 週 時最終屠殺群	50	50	

投与方法

検体をミキサーを用いて, 0, 20, 100 及び 500 ppm の濃度で飼料に混入し, 随時摂食させた。検体を混入した飼料は, 月に 2 回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の変化は見られなかった。

時期別の途中死亡発生数は以下のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡数について検体投与に関連した影響は認められなかった。

時期別途中死亡発生数（計画屠殺を除く）

投与群 (ppm)	0 (対照)		20		100		500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別								
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
投与開始～6ヵ月時	0	0	0	0	0	0	0	0
6ヵ月時～12ヵ月時	1	2	0	1	0	1	1	1
12ヵ月時～18ヵ月時	2	2	1	2	2	0	2	3
18ヵ月時～24ヵ月時	11	9	14	8	9	9	9	9
24ヵ月時～29ヵ月時	8	13	12	15	12	16	10	10
総死亡動物数	22	26	27	26	23	26	22	23
死亡率 (%)	31.4	37.1	38.6	37.1	32.9	37.1	31.4	32.9

(Fisher の直接確率法で死亡率を検定し、有意差なし)

体重変化 : 各動物の体重を投与後 15 週時までは週 1 回、その後は月 2 回の頻度で測定した。

群別平均体重 (g)

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
中間屠殺群	53 週	609	319	↓ 547	312	572	310	557	301
	107 週	628	338	583	371	593	348	539	344
最終屠殺群	53 週	581	306	579	311	↓ 552	299	560	301
	120 週	601	356	605	343	559	351	571	348

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)

いずれの投与群においても検体投与に関連した体重変化は見られなかった。中間屠殺群において、雌の体重は全群とも同程度であった。一方、雄では体重増加が僅かに減少し、107 週時において最終体重は対照群に比べて 20 ppm 群で 7%、100 ppm 群で 6%、500 ppm 群で 14% 下回った。しかし、これらの変動は主に対照群の雄 2 匹が異常に高い値を示したためであった。最終屠殺群において、100 及び 500 ppm 群の雄の体重増加が僅かに減少し、500 ppm 群の最終体重が対照群に比べて 5% 下回った。しかし、これは偶発的な変動で使用したラットの系統では正常範囲（平均 542g、標準偏差 84.6g）と考えられた。雌の体重は全群で同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量 : 全動物の摂餌量をケージ毎 (5 匹収容) に、投与後 15 週時までは週 1 回、その後は月 2 回の頻度で測定した。

対照群と投与群の摂餌量は同程度であった。

検体摂取量 : 摂餌量及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表のとおりである。

投与群 (ppm)			20	100	500
平均検体 摂取量 (mg/kg/日)	中間屠殺群 (107 週)	雄	1.1	5.4	27.6
		雌	1.3	6.5	32.0
	最終屠殺群 (120 週)	雄	1.0	4.8	24.8
		雌	1.2	5.9	29.9

血漿中検体濃度 ; 投与開始後 107 週に、中間屠殺群を対象に血液を採取して血漿中の検体濃度を測定した。

各検査時の血漿中の検体濃度 ($\mu\text{g/mL}$) は次表の通りであった。

投与群 (ppm)		20	100	500
107 週	雄	<0.02	0.06	0.26
	雌	<0.02	0.04	0.13

血液学的検査 : 投与後 14, 26, 及び 53 週時に雌雄各群 20 匹から、投与後 78 及び 105 週時に雌雄各群 10 匹から、投与 120 週時に雌雄各群 20 匹から採血した。採血部位は後部眼窩静脈叢とした。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球-正赤芽球数、白血球数、白血球百分比、赤血球の形態、トロンボプラスチン時間 (PT) 及び部分トロンボプラスチン時間 (PTT) を測定・検査した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を次頁に示す。

いずれの変化もすべて偶発的であり、生物学的には正常な変動であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査の結果表

投与群 (ppm)		20		100		500		
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
ヘモグロビン量	105 週					↓ 93		
ヘマトクリット値	53 週					↑ 105		
	78 週						↓ 93	
MCV	78 週					↓ 95		
MCH	78 週					↓ 94		
	105 週					↓ 94		
MCHC	14 週				↑ 102		↑ 102	
	53 週					↓ 98		
	78 週						↑ 103	
血小板	53 週			↓ 84		↓ 76	↓ 90	
	120 週			↓ 90				
白血球百分比	分節核好中球	14 週				↑ 147		
		26 週	↑ 128		↑ 150		↑ 167	
	リンパ球	14 週					↓ 90	
		26 週	↓ 92		↓ 86		↓ 83	
		120 週				↑ 114		
	単球	26 週					↑ 200	
		120 週		↓ 75	↓ 50			↓ 75
	PT	14 週	↑ 104					
26 週				↑ 103		↑ 106	↓ 97	
78 週					↓ 93	↑ 105	↓ 95	
105 週					↓ 93	↓ 92	↓ 94	
120 週				↑ 103		↑ 105		
PTT	26 週		↓ 89	↓ 82	↓ 89			

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

血液生化学検査： 上記の血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて総蛋白、アルカリフォスファターゼ (ALP)、糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (G-GT)、オルニチンカルバミルトラン

本資料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。

スフェラーゼ (OCT), カルシウム, リン, ナトリウム, カリウム及び塩素イオンを測定した。また, 電気泳動法により血漿蛋白の各分画を調べた。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

血液生化学検査の結果表

投与群 (ppm)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
GOT	14 週					↑ 159	
	26 週					↑ 130	
	53 週					↑ 135	
	78 週					↑ 142	
GPT	14 週					↑ 300	
	26 週					↑ 215	
	53 週					↑ 224	
	78 週					↑ 272	
	105 週		↑ 137				
	120 週					↑ 138	
LDH	53 週					↑ 137	
	120 週	↓ 64		↓ 69	↓ 77	↓ 74	
ALP	120 週			↓ 77			
OCT	53 週					↑ 215	
	78 週					↑ 323	
	105 週		↑ 328				
G-GT	78 週			↑ 167		↑ 179	
総蛋白	14 週			↓ 94		↓ 94	↓ 95
	26 週			↓ 96			
	78 週				↑ 106		
	120 週		↓ 95				
尿素窒素	14 週	↑ 118					
	26 週	↑ 110		↑ 111			↓ 92
	53 週	↑ 125		↑ 122		↑ 129	
	78 週	↑ 121	↑ 121				
	105 週		↑ 119	↑ 124			
	120 週		↑ 139				↑ 155

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

血液生化学検査の結果表 (続き)

投与群 (ppm)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
クレアチニン	26 週	↑110				↑113	
	78 週				↓76		↓78
糖	105 週				↑126		
カルシウム	14 週			↓97		↓98	
	26 週	↓97		↓97	↓98		
	78 週					↓97	
	105 週					↓96	↑105
	120 週			↓97			
リン	14 週			↓93	↓87	↓90	
	26 週	↓92		↓94			↑129
	53 週				↑114	↑105	↑119
	78 週						↑113
	105 週				↓86		
	120 週	↓86					
ナトリウム	14 週					↑101	
	26 週			↑102		↑102	
	78 週			↑102		↑102	
	105 週					↑101	
	120 週				↓97		
カリウム	26 週					↑107	↑117
	53 週			↑107		↑107	
	78 週			↑116			
	120 週				↓79		↓77
塩素イオン	14 週			↑102		↑102	
	26 週			↑102		↑102	
	53 週	↑104		↑104		↑104	
	78 週			↑106		↑106	
	105 週			↑105		↑104	
	120 週						↑105
総コレステロール	53 週				↑117		
	78 週			↑145			
	105 週				↑153		

↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett 検定又はSteel 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

血液生化学検査の結果表（続き）

投与群 (ppm)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
比率	A1-GLOB ¹⁾	14週			↓92		↓91
		26週				↓93	↓94
		53週		↓88		↓82	
	A2-GLOB ²⁾	26週				↓87	
		78週		↓69		↓69	↓69
	SB-GLOB ³⁾	14週					↑106
		26週					↑105
		53週		↑108			
		78週		↓92		↑108	
		120週				↓90	
	G-GLOB ⁴⁾	26週			↓74		↓84
		120週					↑127
	A/G比	26週			↑107		
	絶対量	アルブミン	14週	↓94			
26週			↓96				
78週				↑108			
A1-GLOB		14週			↓87		↓85
		26週					↓93
		53週		↓88		↓82	
		105週		↑122			↑124
A2-GLOB		14週				↓88	
		26週				↓90	
		78週		↓71		↓71	↓71
		105週					↑146
SB-GLOB		78週				↑114	
		120週				↓87	
G-GLOB		26週			↓72		↓83
	120週					↑124	

1) : アルファ1-グロブリン

2) : アルファ2-グロブリン

3) : 総ベータ-グロブリン

4) : ガンマ-グロブリン

↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)

表中の数値は対照群を100とした場合の値

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。

雄の 500 ppm 投与群における 14 週, 26 週, 53 週, 及び 78 週時の GOT 及び GPT 活性の増加, 120 週時の GPT 活性の増加, ならびに 53 及び 78 週時の OCT 活性の増加は検体投与に関連する変化と考えられる。

それ以外に認められた変化はすべて偶発的であり, 正常な生物学的変動と考えられる。

尿検査 : 上記の血液学的検査と同一の検査時期, 動物を対象として, 量, 比重, pH, 蛋白質, ケトン体, 糖, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲンを測定した。また, 沈渣を鏡検した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた尿の量及び比重の変動を示す。

投与群 (ppm)		20		100		500	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
量	14 週	↓ 75					↑ 131
	53 週					↓ 74	
	120 週	↓ 71					
比重	14 週	↑ 101					
	53 週				↑ 101	↑ 101	

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定又は Steel 検定)
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

上記の変動に加えビリルビン, 潜血及び赤血球 (沈渣) に有意な変動がみられたが, それらは偶発的であり, 正常な生物学的変動であると考えられた。

眼科学的検査 : 投与後 14, 26, 53, 78, 105 及び 118 週時に最終屠殺群のうち 1 群雌雄各 10 匹を対象として検査した。

検査の結果認められた眼の異常は, 対照群と投与群で, 同程度に発生しており, 検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

聴覚検査 : 投与後 14, 26, 53, 78, 105 及び 118 週時に最終屠殺群のうち 1 群雌雄 10 匹を対象として検査した。

いずれの検査時期においても聴覚障害が認められた動物はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量 : 投与後 53 週時及び 107 週時の中間屠殺群, ならびに投与後 120 週時の最終屠殺群を対象として, 解剖ののち下記の臓器の重量を測定し, また, 対体重比及び対脳重量比も算出した。
副腎, 脳, 心臓, 腎臓, 肝臓, 卵巣, 下垂体, 脾臓, 精巣, 甲状腺

以下に対照群と比べ, 統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)		20		100		500	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重	53 週	↓ 83					
	107 週						
	120 週						
心臓 重量	53 週	↓ 87		↓ 89			
	対脳重量比 53 週	↓ 87		↓ 88			
脳 対体重比	53 週	↑ 119					
肝臓 対体重比	120 週					↑ 111	
脾臓 対体重比	107 週			↑ 146			

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

雄の 500 ppm 群において, 120 週時に肝臓重量の増加 (統計学的有意差なし) 及び対体重比の増加が認められ, 検体投与に関連した変化と考えられた。

それ以外の変化は偶発的であり, 正常な生物学的変動であると考えられた。

肉眼的病理検査 : 投与後 53 週時及び 107 週時の中間屠殺群, 及び投与後 120 週時の最終屠殺群を対象として, 検査を実施した。途中死亡動物についても検査を実施した。

多数の肉眼的所見が見られたが, これら所見の種類及び発生率是对照群と投与群で同程度であると考えられた。

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, 重量測定臓器を含め, 大動脈, 盲腸, 結腸, 十二指腸, 精巣上体, 食道, 眼球, 回腸, 空腸, 肺, リンパ節 (顎下, 腸間膜), 乳腺, 脾臓, 前立腺, 直腸, 唾液腺 (顎下, 舌下), 精囊, 坐骨神経, 骨格筋, 皮

本資料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。

膚，脊髄，胸骨，胃，胸腺，舌，気管，膀胱，子宮及び肉眼的病変部について病理標本作製し，鏡検した。

〈非腫瘍性病変〉各群における主要な非腫瘍性病変の発生状況を表①～③に示す。

多数の非腫瘍性病変が見られたが，それらの病変の種類，発生率及び症状の程度は対照群と投与群でほぼ同程度であった。

申請者注：肝臓の明調細胞巣の発生頻度の増加が 120 週最終屠殺群の 500ppm 群の雌雄で観察され，検体投与による変化と考える。一方，肝臓の胆管増生及び門脈の線維化の発生頻度の増加が 107 週時中間屠殺群の 500ppm 群の雄にみられたが，120 週最終屠殺群の発生頻度では同様の変動が認められないことから，偶発的な変動と考える。子宮拡張の発生頻度の増加が 120 週最終屠殺群の 500ppm 群の雌でみられた。しかし，同様の変化は 53 週及び 107 週中間屠殺群では認められなかった。さらに，本試験に引き続いて実施されたラットの 111 週間反復経口投与毒性試験（資料 T-47）における検体投与群（2500 及び 10000ppm）でも同様の変化は認められていない。従って，本試験でみられた子宮拡張の発生頻度の増加は偶発的な変動であると考え。上記以外にも種々の変化がみられたが，いずれも発生頻度の低下であることから，毒性学的意義に乏しい変化であると考え。

①53 週中間屠殺群（数値は発生数を示す）

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
[肝臓]	炎症巣	4	1	1	0	2	0	7	2
[膵臓]	ラ氏島細胞の増生	2	4	1	1	5	2	4	1
[胃]	腺拡張	2	5	7	8	7	8	4	8
[眼]	出血	10	8	9	8	10	7	5*	7
[ハーダー腺]	炎症	5	6	3	6	3	3	2	3
[腎臓]	リンパ球様細胞の浸潤	5	2	1	0	1	1	9	0
	鉍質沈着	0	8	0	5	0	6	1	4
	腎杯の鉍質沈着	0	2	2	6	0	6	0	2

*: $P < 0.05$ (χ^2 検定, 申請者が計算した)

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。

②107 週中間屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
〔副腎皮質〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	のう胞状変性	0	8	0	7	0	9	0	9
	空胞細胞巢	5	4	7	3	5	2	6	2
〔眼〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	9	10
	出血	4	3	5	5	4	1	4	4
	網膜萎縮	0	1	0	5	0	1	1	0
〔ハーダー腺〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	9	10
	炎症	6	3	1	6	3	4	5	6
〔心臓〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	心筋線維化	7	7	5	4	8	5	7	7
〔腎臓〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	慢性進行性腎炎	8	3	8	0	6	2	9	0
	リンパ球様細胞の浸潤	7	5	7	1	6	0*	7	3
	尿細管拡張	2	2	2	6	3	5	1	7
	尿細管萎縮	0	2	2	5	3	3	0	5
	鉍質沈着	1	9	0	5	0	6	0	5
	腎杯の鉍質沈着	2	6	0	3	1	8	0	8
〔肝臓〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	9	10	10
	脂肪変性	6	2	3	0	2	3	4	2
	胆管増生	0	2	3	6	4	3	7**	7
	門脈線維化	0	1	1	6	4	3	5*	3
	明調細胞巢	7	0	5	0	9	3	6	1
	好塩基性細胞巢	0	1	1	5	0	5	2	6

* : P<0.05, ** : P<0.01 (χ^2 検定, 申請者が計算した)

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。

③最終屠殺群 (120週時) (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
〔副腎皮質〕	(検査動物数)	50	50	49	49	48	50	50	50
	のう胞状変性	1	36	0	42	1	39	0	41
	明調細胞巢	9	16	4	26	3	17	3	16
〔眼〕	(検査動物数)	50	50	46	49	45	50	50	50
	出血	2	3	3	1	2	3	5	0
〔ハーダー腺〕	(検査動物数)	49	50	47	49	46	50	50	50
	炎症	27	24	19	32	25	30	30	22
〔心臓〕	(検査動物数)	50	50	50	50	49	50	50	50
	心筋線維化	36	26	38	33	42	20	42	25
〔腎臓〕	(検査動物数)	50	50	49	50	50	50	50	50
	慢性進行性腎炎	35	11	36	11	32	6	31	12
	リンパ球様細胞の浸潤	34	22	36	20	32	12	43	18
	尿細管拡張	16	26	7	27	15	30	16	29
	尿細管萎縮	12	21	5	21	8	28	10	16
	鉍質沈着	2	40	0	25**	0	17***	4	18***
	腎杯の鉍質沈着	2	25	9	31	7	33	4	33
〔肝臓〕	(検査動物数)	50	50	49	49	50	50	50	50
	脂肪変性	26	7	21	10	19	14	23	12
	胆管増生	18	21	16	26	24	28	20	31
	門脈線維化	10	14	17	18	18	17	16	20
	明調細胞巢	13	4	21	0	19	4	24*	13*
	好塩基性細胞巢	0	22	12**	28	4	31	5	28
〔胃〕	(検査動物数)	50	50	50	49	50	50	49	50
	腺拡張	22	35	25	35	27	39	25	41
〔胸腺〕	(検査動物数)	49	49	44	47	47	50	49	47
	のう胞	14	30	12	18	7	29	6	28
〔顎下リンパ節〕	(検査動物数)	47	50	47	47	42	48	49	50
	リンパ洞ののう胞状拡張	6	3	10	5	9	9	8	13
〔子宮〕	(検査動物数)	-	50	-	49	-	50	-	50
	拡張	-	4	-	7	-	5	-	14*

* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (χ^2 検定, 申請者が計算した)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〈腫瘍性病変〉 各群における主要な腫瘍性病変の発生状況を表④～⑦に示す。

④53 週中間屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
良	[下垂体] (検査動物数)	10	10	10	10	0	10	9	10
	腺 腫	1	2	0	0	0	1	1	0
性	[腸間膜リンパ節] (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	0
	血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0

(申請者が χ^2 検定を実施し有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤107 週中間屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500		
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
良 性	〔乳腺〕	(検査動物数)	10	9	10	10	9	9	10	10
		線維腺腫	0	1	0	4	0	4	1	2
		線維腫	0	1	0	0	0	1	0	0
	〔下垂体〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺 腫	3	4	1	5	4	5	1	7
	〔腸間膜リンパ節〕	(検査動物数)	10	9	9	10	10	8	10	9
		血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	〔皮膚〕	(検査動物数)	10	9	10	10	10	10	10	10
		線維腫	0	0	2	0	0	0	0	1
		皮脂腺乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	〔甲状腺〕	(検査動物数)	9	10	10	10	10	10	10	10
		濾胞性腺腫	1	1	0	0	0	0	0	2
		C-細胞腺腫	1	2	1	0	3	2	1	1
	悪 性	〔血液リンパ細網系〕	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10
悪性リンパ腫			0	0	0	1	0	0	0	0
線維性組織球腫			0	0	0	0	2	0	0	0
〔乳腺〕		(検査動物数)	10	9	10	10	9	9	10	10
		腺 癌	0	1	0	3	0	0	0	1
〔皮膚〕		(検査動物数)	10	9	10	10	10	10	10	10
		悪性神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		基底細胞癌	0	0	1	0	0	0	1	0
〔甲状腺〕		(検査動物数)	9	10	10	10	10	10	10	10
		C-細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	0

(申請者が χ^2 検定を実施し有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥最終屠殺群の時期別腫瘍発生 (数値は発生数を示す)

0 ~ 53 週	投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
	性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
良 性	〔下垂体〕	(検査動物数)	1	2	0	1	0	1	0	1
		腺腫	1	0	0	0	0	1	0	0
	〔腸間膜リ ンパ節〕	(検査動物数)	1	2	0	1	0	1	0	1
		血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0

⑥最終屠殺群の時期別腫瘍発生 (数値は発生数を示す) (続き)

54 ~ 107 週	投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
	性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
良 性	〔乳腺〕	(検査動物数)	10	9	14	9	11	9	13	13
		線維腺腫	0	3	0	3	0	3	0	3
	〔腸間膜リ ンパ節〕	(検査動物数)	12	8	15	9	13	8	12	13
		血管腫	0	1	0	0	0	0	2	0
	〔肝臓〕	(検査動物数)	13	9	14	10	14	9	13	13
		肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	〔膵臓〕	(検査動物数)	13	8	13	9	13	9	11	13
		島細胞腺腫	1	0	1	1	1	0	0	0
	〔下垂体〕	(検査動物数)	12	9	14	11	14	9	13	12
		腺腫	6	7	6	7	5	7	6	9
	〔皮膚〕	(検査動物数)	13	9	15	10	14	9	13	11
		線維腫	2	0	1	0	2	0	2	1
		重層扁平上皮 細胞乳頭種	0	0	0	0	1	0	0	0
	〔甲状腺〕	(検査動物数)	13	9	13	9	12	9	12	13
		濾胞性腺腫	3	0	0	0	1	0	0	0
		C-細胞腺腫	2	0	0	1	0	1	0	0
悪 性	〔乳腺〕	(検査動物数)	10	9	14	9	11	9	13	13
		腺癌	0	0	0	2	0	1	0	0
	〔皮膚〕	(検査動物数)	13	9	15	10	14	9	13	11
		線維肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0

(統計処理は未実施)

本資料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最終屠殺群の時期別腫瘍発生 (数値は発生数を示す) (続き)

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
108 ~ 120 週	良 性	[乳腺] (検査動物数)	33	39	34	38	35	40	35	36
		線維腺腫	0	17	0	16	0	19	1	14
		線維腫	0	2	0	1	0	0	0	0
		[腸間膜リ ンパ節] (検査動物数)	35	39	35	36	35	38	35	35
		血管腫	1	0	3	0	3	0	6	0
		[肝臓] (検査動物数)	36	39	35	38	36	40	37	36
		肝細胞腺腫	1	2	0	1	1	1	1	0
		[卵巣] (検査動物数)	—	39	—	37	—	40	—	36
		被膜顆粒細胞腫	—	4	—	2	—	0	—	6
		[膵臓] (検査動物数)	36	39	34	36	36	40	36	34
	島細胞腺腫	4	1	4	1	1	0	6	2	
	[下垂体] (検査動物数)	36	39	35	38	36	39	37	36	
	腺腫	10	32	10	25	12	23	10	18	
	[皮膚] (検査動物数)	36	39	35	36	36	39	37	36	
	線維腫	1	1	2	3	2	1	3	0	
	脂肪腫	1	3	0	0	1	0	0	0	
	重層扁平上皮細胞乳頭種	1	0	0	1	1	0	2	0	
	[甲状腺] (検査動物数)	35	38	35	38	36	38	37	36	
	濾胞性腺腫	0	4	2	2	3	0	5	1	
	C-細胞腺腫	1	6	3	6	2	0	5	5	
悪 性	[乳腺] (検査動物数)	33	39	34	38	35	40	35	36	
	腺癌	0	4	0	3	0	2	1	0	
	[脾臓] (検査動物数)	36	39	34	36	36	40	36	34	
	外分泌腺癌	0	0	0	0	0	1	2	0	
	[皮膚] (検査動物数)	36	39	35	36	36	39	37	36	
	線維肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	[甲状腺] (検査動物数)	35	38	35	38	36	38	37	36	
	C-細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	
濾胞性腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0		

(統計処理は未実施)

本資料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最終屠殺群の時期別腫瘍発生（数値は発生数を示す）（続き）

		投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
		性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終屠殺群合計	良 性	〔乳腺〕	(検査動物数)	44	50	48	47	46	50	48	50
			線維腺腫	0	20	0	19	0	22	1	17
			線維腫	0	2	0	1	0	0	0	0
		〔腸間膜リンパ節〕	(検査動物数)	48	49	50	46	48	47	47	49
			血管腫 ¹⁾	1	1	3	0	3	0	8*	0
		〔肝臓〕	(検査動物数)	50	50	49	49	50	50	50	50
			肝細胞腺腫	1	2	0	1	1	1	1	1
		〔卵巣〕	(検査動物数)	—	49	—	48	—	50	—	50
			被膜顆粒細胞腫	—	4	—	2	—	0	—	6
		〔脾臓〕	(検査動物数)	50	49	47	46	49	50	47	48
	島細胞腺腫		5	1	5	2	2	0	6	2	
	〔下垂体〕	(検査動物数)	49	50	49	50	50	49	50	49	
		腺腫	17	39	16	32	17	31	16	27	
	〔皮膚〕	(検査動物数)	50	50	50	47	50	49	50	48	
		線維腫	3	1	3	3	4	1	5	1	
		脂肪腫	1	3	0	0	1	0	0	0	
		重層扁平上皮細胞乳頭腫	1	0	0	1	2	0	2	0	
	〔甲状腺〕	(検査動物数)	49	49	48	47	48	48	49	50	
		濾胞性腺腫	3	4	2	2	4	0	5	1	
		C-細胞腺腫	3	6	3	7	2	1	5	5	
悪 性	〔乳腺〕	(検査動物数)	44	50	48	47	46	50	48	50	
		腺癌	0	4	0	5	0	3	1	0	
	〔脾臓〕	(検査動物数)	50	49	47	46	49	50	47	48	
		外分泌細胞癌 ¹⁾	0	0	0	0	0	1	2	0	
	〔皮膚〕	(検査動物数)	50	50	50	47	50	49	50	48	
		線維肉腫	1	0	1	1	0	0	0	0	
	〔甲状腺〕	(検査動物数)	49	49	48	47	48	48	49	50	
		C-細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	
		濾胞性腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	
	〔子宮〕	(検査動物数)	—	50	—	49	—	50	—	50	
子宮腺癌		—	4	—	0	—	1	—	1		

¹⁾：腸間膜リンパ節の血管腫及び脾臓の外分泌細胞癌の発生率について、統計学的に有意な用量相関性が認められた（統計検定法：Petoらの方法、1980年）。

*：P<0.05（ χ^2 検定、申請者が計算した）

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。

⑦腫瘍保有動物数，腫瘍総数，良性及び悪性腫瘍数

投与群 (ppm)		0 (対照)		20		100		500	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
腫瘍数	良 性	50	101	44	83	58	79	63	81
	悪 性	13	22	17	16	13	12	21	10
腫瘍総数		63	123	61	99	71	91	84	91
腫瘍保有動物数		42	58	48	52	46	51	48	48
2ヶ所以上の腫瘍を有する動物数		17	35	13	29	15	28	22	26

腫瘍性病変について，用量相関性の統計学的検定の結果，腸間膜リンパ節の血管腫の発生に用量相関性が認められ，申請者が行った χ^2 検定の結果，対照群に比べて500 ppm群の雄で有意に高かった。これらの発生状況と試験機関における背景値との比較を次表に示す。

腸間膜リンパ節の血管腫に関する実験値と背景値の比較

No.	屠殺時期 (週)	検査雄数	血管腫保有 雄数	発生率 (%)	報告年月	
実験値	(500 ppm)	47	8	17	1987.9	
	(0 ppm)	48	1	2		
の 背景値	No 1	50	2	4	1985.1	
	No 2	50	7	14	1986.10	
	No 3	49	2	4	1986.5,9	
	No 4	47	8	17	1986.5,9	
	No 5	48	1	2	1986.9	
	No. 1~5 集計	-	244	20	8	-
	No. 2~5 集計	-	194	18	9	-

500 ppm群の雄の発生率(17%)は背景値の上限域であり，背景値の平均発生率(8%又は9%)と比較しても統計学的に有意な差は認められなかった(申請者が χ^2 検定を実施)。また，今回の試験の対照群の発生率(2%)は背景値に比べて比較的lowであった。以上のこと，ならびに本腫瘍の発生に早期化はみられないことから，500 ppm群の雄に見られた腸間膜リンパ節の血管腫の発生率の増加

本資料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、検体投与による影響とは考えられなかった。(申請者注：本試験に引き続いて実施されたラットの111週間反復経口投与毒性試験(資料T-47)における検体投与群(2500及び10000ppm)でも腸間膜リンパ節の血管腫の発生増加は認められていない。従って、本試験でみられた腸間膜リンパ節の血管腫の発生増加は偶発的な変動であると考える。)

対照群には見られなかった膵臓の外分泌細胞癌が100 ppm群の雌で1例、500 ppm群の雄で2例見られた。用量相関性の統計学的検定の結果、この腫瘍の発生に用量相関性が認められが、申請者が行った χ^2 検定の結果では対照群と500 ppm群の間の発生頻度について有意差は認められなかった。この腫瘍性病変は老齢のラットで時折みられること、また500 ppmの雄の発生数が少ないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

その他の腫瘍性病変について、それらの種類及び発生率は対照群と投与群で同程度と考えられた。

腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性及び悪性腫瘍数、2ヶ以上の腫瘍を有する動物数に関して、いずれの投与群の値も対照群と同程度であった。

以上の結果から、テフルベンズロン原体の24ヵ月間飼料混入投与における慢性毒性・発癌性併合試験における影響として、500 ppm群の雄でGPT, GOT及びOCT活性の増加、ならびに肝臓重量の軽度の増加がみられたので、無作用量は雄で100 ppm(4.8 mg/kg/日)、雌で500 ppm(29.9 mg/kg/日)と判断された。また、催腫瘍性はないものと考えられた。

申請者注：上記の検体投与に関連した影響に加え、500 ppm群の雌雄で肝臓の明調細胞巣の発生増加が認められることから、本試験の無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄4.8 mg/kg/日、雌5.9 mg/kg/日)と判断する。本試験の補完のため引き続いて実施されたラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験(資料T-47)において低用量の2500 ppm群の雌雄で毒性変化が認められた。以上、これら2試験の結果をふまえ、ラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験の無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄4.8 mg/kg/日、雌5.9 mg/kg/日)と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 T-47)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

試験目的 本試験は、テフルベンズロン原体を最高 500ppm の濃度で飼料に混入し、120 週間にわたりラットに投与した慢性毒性・発がん性試験 (資料 No. T-24) を補完するために実施された。

検体の純度

供試動物 Wistar KFM-Han 系雌雄ラット，開始時雌雄 5 週齢，
搬入時体重：雄 70～95g 雌 56～72g

試験期間及び動物数

	1 群あたり動物数		試験期間 (投与開始及び終了年月日)
	雄	雌	
慢性毒性試験群	10	10	104 週間 ()
発がん性試験群	50	50	111 週間 ()

投与方法 検体を 0, 2500 及び 10000ppm の濃度で基礎飼料と混合し、ペレット状に成型して慢性毒性試験群については 104 週間、発がん性試験群については 111 週間自由に摂取させた。試験飼料は月に 2 回調製した。対照群には基礎飼料を同様に投与した。

投与用量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率： 生死については1日2回、一般状態は1日1回の頻度で観察し、腫瘍の触診を含む詳細な症状観察を毎週1回行った。
一般状態観察及び詳細な症状観察において、検体投与に関連する変化は認められなかった。試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与群 (ppm)		0 (対照)	2500	10000
死亡率 (%)	雄	44	39	↓28
	雌	46	42	42

↑ ↓ : p<0.05 (Fisher の直接確率法)

検体投与により誘発された死亡率の増加は認められなかった。

10000 ppm 群の雄の死亡率は、対照群より有意に低下した。

体重変化： 全生存動物の体重を13週までは毎週測定し、それ以降は1ヶ月に2回の頻度で測定した。

試験期間を通じた体重増加量の推移を次表に示す。

体重増加量 (g)

測定週	投与群 (ppm)					
	雄			雌		
	0 (対照)	2500	10000	0 (対照)	2500	10000
1~27 週	321	330	332	152	144	141
27~53 週	89	93	93	41	36	33
53~79 週	66	56	57	47	42	41
79~111 週	-40	-27	-29	28	30	33
全期間 (1~111 週)	436	452 (103.7)	453 (103.9)	268	252 (94.0)	248 (92.5)

表中の括弧内の数値は対照群値に対する百分率 (%) を示す。

(統計処理を行ったが有意差なし)

雄では全投与期間で同等であった。雌では、2500 及び 10000 ppm 群において体重増加量がわずかに減少し、全試験期間における体重増加量の平均減少率は2500 ppm 群で6.0%及び10000 ppm 群で7.5%

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。

であった。雌のこれらの変化は、投与に関連したものと判断された。

摂餌量： 全生存動物の摂餌量を 13 週までは毎週測定し、それ以降は 1 ヶ月に 2 回の頻度で測定した。

投与期間を通じた絶対摂餌量 (g/匹/日) の総平均値を次表に示す。

平均絶対摂餌量 (g/匹/日)

	投与群 (ppm)					
	雄			雌		
	0(対照)	2500	10000	0(対照)	2500	10000
全期間 (1~111 週)	23	23	23	17	16	16

(統計処理したが有意差なし)

摂餌量は、絶対値 (g/匹/日) 及び相対値 (g/kg 体重/日) で集計した場合、有意な変動が試験期間を通じて散発的にみられたが、雌雄とも全群において同程度を考えられ、投与に関連した変化ではないと判断された。

検体摂取量： 投与期間中の 1 日平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与群 (ppm)		2500	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	122.48	487.26
	雌	154.00	615.18

血漿中検体濃度； 投与開始後 4, 26, 52 及び 104 週に、慢性毒性試験群の動物番号の若い順に 1 群雌雄各 5 匹を選択し、血液を採取して血漿中の検体濃度を測定した。

各検査時の血漿中の検体濃度 ($\mu\text{g/mL}$) は次表の通りであった。

測定週	投与群 (ppm)			
	雄		雌	
	2500	10000	2500	10000
4	0.180	0.225	0.175	0.142
26	0.236	0.486	0.241	0.147
52	0.301	0.416	0.293	0.221
104	0.791	0.702	0.600	0.431

検体の血漿中濃度を測定した結果、10000 ppm 群においても雌雄ともプラトーには達していなかった。また、雌では検体摂取量が雄より多かったのに反して血漿中濃度は雄より低かった。

血液学的検査； 投与開始後 26, 52, 78 及び 104 週に慢性毒性試験群の 1 群雌雄各 10 匹及び投与開始後 111 週に発がん性試験群の 1 群雌雄各 10 匹に

本資料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。

ついて、軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。動物は、採血前に18時間絶食させた。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球数、白血球数、白血球百分比、赤血球形態学的検査、トロンボプラスチン時間(PT)、部分トロンボプラスチン時間(PTT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。各検査時の雌雄に認められた統計学的に有意な変化は、いずれも偶発的变化であり、正常な生物学的変動であったため検体投与による影響ではないと判断された。

検査項目	検査週	投与群 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	10000	2500	10000
赤血球数	78			↓93	
ヘモグロビン量	26			↓97	
	52	↓97	↓97		
	78			↓94	↓94
ヘマトクリット値	78			↓94	↓94
MCH	52		↓95		
	111		↓95		
MCHC	52		↓97		↓98
	104		↓97		↓98
	111			↑102	↑101
白血球数	52		↑129		
	78	↑135			
網状赤血球数	111				↑121
白血球百分比： 分葉好中球#	26	↑193			
	78	↑145			
	111			↑142	
白血球百分比： リンパ球#	26	↓82			
	78	↓88	↓87		
	104	↓80	↓79		
	111			↓80	
PT	26			↓91	↓90
	52				↓94
	78		↑102	↓93	↓96
	104			↓91	
	111			↓96	↓94
PTT	26	↓91			

↑↓： p<0.05, ↑↓： p<0.01 (Dunnett 検定) #：Steel 検定
表中の数値は対照群を100とした場合の値

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。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同じ検査時期に同じ動物から採取した血漿を用いて次の項目について検査した。

グルコース，尿素，クレアチニン，総ビリルビン，総コレステロール，グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)，乳酸脱水素酵素 (LDH)，クレアチンキナーゼ (CK)，アルカリフォスファターゼ (ALP)， γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)，カルシウム，リン，ナトリウム，カリウム，クロール，総蛋白質，アルブミン， α 1-グロブリン， α 2-グロブリン，総 β グロブリン， γ グロブリン，A/G比

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査週	投与群 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	10000	2500	10000
グルコース	26			↓83	↓81
クレアチニン	104			↓75	↓75
コレステロール	104		↑146		↑176
GOT	26	↑253	↑265		
	52	↑168	↑176		
	104		↑232		
	111	↑208	↑222		↑168
GPT	26	↑545	↑530		
	52	↑347	↑267		
	78	↑188			
	111	↑552	↑535		
LDH	26	↑124			
	104			↓66	
γ -GT	104	↑262			
	111	↑638			
CK	26		↓54		
	52		↓67		
カルシウム	26			↑103	↑103
	52	↑103	↑105	↑105	↑107
	104			↑106	↑107
リン	52		↑111	↑107	
	104			↑126	
ナトリウム	52		↓99		
	78	↓98	↓97	↑102	
	104		↑102		
カリウム	52		↑108	↑107	

↑↓： $p < 0.05$, ↑↓： $P < 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

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。

血液生化学的検査の結果表 (続き)

検査項目	検査週	投与群 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	10000	2500	10000
蛋白質	52			↑105	↑105
	104			↑107	↑109
アルブミン (絶対値)	26			↑110	
	52			↑105	↑107
アルブミン (相対値)	26			↑105	
	52	↓95			
α1-グロブリン (絶対値)	78				↑132
α1-グロブリン (相対値)	78				↑125
α2-グロブリン (絶対値)	26			↓83	
	52			↑125	↑125
α2-グロブリン (相対値)	26			↓79	
	26		↑108		
総βグロブリン (絶対値)	52			↑115	↑109
	78		↑113		
	104			↑119	
総βグロブリン (相対値)	26		↑107	↓92	
	52		↑106	↑109	
	78		↑111		
γグロブリン (絶対値)	26	↑124			
γグロブリン (相対値)	52				↓76
A/G比 (相対値)	26			↑114	
	52	↓89			

↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01 (Dunnnett 検定)
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響として、肝障害を示唆するトランスアミラーゼ活性の亢進が認められた。GOT 活性が、投与第 26, 52, 104 及び 111 週目の検査時に 2500 及び 10000ppm 群の雄においてわずかに亢進した。同酵素の亢進は 2500ppm 群の雌の 52, 104 及び 111 週目及び 10000ppm 群の全検査時においてもみられたが、統計学的有意差は、10000 群の雌の 111 週目の検査時でのみ認められた。GPT 活性の亢進は、2500 及び 10000 ppm 群の雄において投与第 26, 52 及び 111 週にみられ、78 週では 2500ppm 群の雄でのみ認められた。104 週では両群の雄でわずかに亢進したが、有意差はみられなかった。同酵素の亢進は 10000ppm 群の雌の全検査時においても認められたが、いずれの検査時においても統計学的有意差はみられなかった。

第 26 及び 104 週目の検査時に、2500 及び 10000ppm 群の雌及び 52 週目の検査時の 2500 及び 10000ppm 群の雌雄においてカルシウムのわずかな増加がみられたが、内分泌あるいは腎機能に影響がみられ

本資料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。

ないため、この変化の毒性学的意義は不明であった。

その他の統計学的に有意な変化は、偶発的であり、正常な生物学的変動であると判断された。

尿検査； 血液学的検査と同じ検査時期に同じ動物から絶食中に採取した 18 時間蓄尿を用いて以下の項目を検査した。

尿量，比重，色調，外観，pH，蛋白質，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン，沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査週	投与群 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	10000	2500	10000
比重	78		↑101		
	111			↓100	
尿量	111			↑128	
潜血#	111		↓*		

↑↓： p<0.05 (Dunnett 検定) #：Steel 検定

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

*： 測定値が“0”のため、対照群値に対する値を計算できなかった。

各検査時において雌雄に認められた統計学的に有意な変化は、いずれも正常な生物学的変動の範囲内の偶発的変動であり、検体投与による影響ではないと判断された。

臓器重量； 試験終了時の慢性毒性群（104 週間投与）及び発がん性群（111 週間投与）の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。

脳，腎臓，肝臓，精巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次頁に表示する。

慢性毒性試験群（104 週間投与）において、10000 ppm 群の雄に肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の統計学的に有意な増加がみられた。肝臓の対体重比は、対照群と比較して約 20%増加し、腎臓の対体重比は約 35%増加した。10000 ppm 群の雌においても絶対及び相対肝重量の増加がみられたが、肝重量対脳重量比のみが統計学的に有意であった。

発がん性試験群（111 週間投与）では、10000 ppm 群の雄の肝臓重

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。

量の絶対値及び対脳重量比が有意に増加した。肝重量対体重比は約10%の増加したが、有意差はみられなかった。10000 ppm 群の雌において腎臓重量の絶対値及び対脳重量比に軽度の減少がみられたが、最終体重の減少によるものと判断された。

申請者注：慢性毒性群（104 週）でみられた 10000ppm 群の雄の腎臓重量の高値は発がん性群（111 週）で同様の変化がみられないこと、ならびに関連する病理組織学的変化がみられないことから偶発的な変動と考える。

臓器重量

検査項目		検査週	投与群 (ppm)			
			雄		雌	
			2500	10000	2500	10000
最終体重		104	101	101	104	108
		111	104	103	94	92
肝臓	絶対重量	104		↑123		
		111		↑115		
	対体重比	104		↑121		
		111	(103)*	(112)*		
	対脳重量比	104		↑116		↑122
		111		↑115		
腎臓	絶対重量	104		↑136		
		111				↓89
	対体重比	104		↑135		
		104		↑128		
	対脳重量比	104				
		111				↓91
脳	絶対重量	104			↓95	

↑↓： p<0.05, ↑↓： p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

*: 統計学的有意差はなかったが、()に参考値として示す。

肉眼病理学的検査； すべての動物について剖検した。

肝臓において、びまん性の灰白色域が対照群の雄 1 例、2500 ppm 群の雄 3 例及び雌 1 例、10000 ppm 群の雄 5 例及び雌 1 例に認められた。限局性/多巣性の変色域が対照群の雄 10 例及び雌 9 例、2500 ppm 群の雄 18 例及び雌 13 例、10000 ppm 群の雄 29 例及び雌 12 例に認められた。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。その他の肉眼的病理所見には検体投与によ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； 対照群及び 10000ppm 群の全動物及び 2500ppm 群の死亡もしくは

本資料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。

は切迫屠殺した動物について以下の組織の病理標本を作製し、検査した。また、2500ppm 群の計画屠殺時の全生存動物について肝臓、肺、腎臓及び全ての肉眼的病変部を検査した。

副腎、大動脈、胸骨及び骨髄、脳（延髄／橋、大脳、小脳）、精巣上体、食道、眼、心臓、腎臓、盲腸、直腸、結腸、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌）、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎腺、舌下腺）、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、十二指腸、空腸、回腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部

[非腫瘍性病変]

肝臓において検体投与に関連する変化が認められた。肝臓に認められた非腫瘍性病変を表①に示す。

慢性毒性試験群及び発がん性試験群の病理組織学的検査において認められた検体に関連する肝臓の変化は、混合型肝細胞巣（2500及び10000 ppm 群の雄）、好塩基性肝細胞巣（2500 ppm 群の雄及び10000 ppm 群の雌雄）、限局性肝細胞過形成（10000 ppm 群の雄）、小葉中心性肝細胞肥大（2500及び10000 ppm 群の雌雄）及び主として門脈周囲性にみられた脂肪性変化（2500及び10000 ppm 群の雌雄）であった。また、肝海綿状変性の発生率の増加も10000 ppm 群の雄でみられた。これらの変化の発生頻度について傾向検定で有意性がみられた。発がん性試験群における肝細胞肥大の程度は、10000 ppm 群の方が2500 ppm 群より重度であった。

肝臓に認められた好酸性肝細胞巣及び空胞性肝細胞巣については傾向検定で有意性がみられず、その他の非腫瘍性病変は対照群と同程度の発生率であった。

その他の臓器・組織にも非腫瘍性病変がみられたが、いずれも検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

[腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表②に示す。

発がん性試験群において、子宮の腺癌を有する雌の発生率は、対照群が0%であったのに対し、10000 ppm 群では10%であり、検体投与との関連性が疑われた。その他の腫瘍性病変は、検体投与により誘発されたとは考えられなかった。

先に実施された慢性毒性・発がん性試験（資料 No. T-24）及び本試験において認められた腫瘍性病変についての総合考察

本試験において、10000 ppm 群の子宮の腺癌を有する雌の発生率は、対照群の0%に対し10%であり、検体投与との関連性が疑われた。しかし、先に実施した慢性毒性・発がん性試験（資料 No. T-24）の対照群における同所見の発生率が8%であったため、投与に関連した変化ではないと判断された。

先行試験において高用量群（500ppm）の雄に腸間膜リンパ節の血管腫の発生率（17%）の統計学的に有意な増加が認められた。先行試験では本腫瘍の発生に早期化はみられないこと、及び腫瘍発生率の背景値（0～17%）内にあることから、見かけ上の変化であると判断された。本試験における10000 ppm 群雄の腸間膜リンパ節の血管腫の発生率は16%で対照群の発生率を上回ったが、背景値内にあることから検体投与によるものではないと考えられた。両試験における雄の発生率を次表にまとめた。

また、先行試験の100 ppm 群の雌1例及び500ppm 群の雄2例において膵外分泌腺癌が認められた。本試験では、はるかに高い濃度の検体を投与した。その結果、2500ppm 群の雄に1例の発生をみたが、10000 ppm 群では雌雄とも発生しなかった。従って、投与との関連性はないものと思われた。両試験における雄雌の発生率を次表にまとめた。

臓器：所見	性別	先行試験（資料 T-24）				本試験		
		0ppm	20ppm	100ppm	500ppm	0ppm	2500ppm	10000ppm
腸間膜リンパ節： 血管腫	雄	1/48 (2.1%)	3/50 (6.0%)	3/48 (6.3%)	8/47 (17%)	6/50 (12.0%)	3/22 (13.6%)	8/50 (16%)
	雌	0/50	0/47	0/49	2/47 (4.3%)	0/50	1/23 (4.4%)	0/50
膵臓： 外分泌腺癌	雄	0/49	0/46	1/50 (2.0%)	0/48	0/50	0/22	0/50
	雌							

以上、ラットを用いた両発がん性試験において認められた腫瘍性病変はいずれも、検体投与による変化ではないと判断される。

以上、テフルベンズロン原体のラットを用いた111週間混餌投与による慢性毒性/発が

本資料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。

ん性試験における影響として、2500及び10000ppmで体重増加抑制（雌）、GOT及びGPTの増加（雄）、10000ppmで肝臓重量の増加（雄）、2500及び10000ppmで肝臓の混合型肝細胞巣（雄）、脂肪性変化（雌雄）、肝細胞肥大（雌雄）及び好塩基性肝細胞巣（2500ppmは雄のみ）、10000ppmで限局性肝細胞過形成（雄）及び肝海綿状変性（雄）が認められた。催腫瘍性はないものと判断された。

表①. 肝臓における非腫瘍性病変

検査時期	性別	雄			雌		
	投与群 (ppm)	0(対照)	2500	10000	0(対照)	2500	10000
慢性毒性 試験群	検査動物数	9	10	10	10	10	10
	混合型肝細胞巢	6	8	7	0	1	4
	好塩基性肝細胞巢	4	8	8	3	7	6
	好酸性肝細胞巢	0	2	1	0	2	0
	空胞性肝細胞巢	0	1	0	0	0	0
	限局性肝細胞過形成	0	1	2	0	1	1
	小葉中心性肝細胞肥大	3	7	6	0	9	9
	脂肪性変化	2	5	6	0	4	6
発がん性 試験群	検査動物数	50	50	50	50	50	50
	混合型肝細胞巢	23	32	36	6	11	6
	好塩基性肝細胞巢	17	33	33	29	32	41
	好酸性肝細胞巢	3	7	5	1	2	1
	空胞性肝細胞巢	2	5	3	0	2	1
	限局性肝細胞過形成	1	2	4	3	4	1
	小葉中心性肝細胞肥大	7	34	48	4	34	44
	脂肪性変化	13	26	42	2	21	31
	肝海綿状変性	0	1	4	0	1	0

混合型肝細胞巢, 脂肪性変化, 肝細胞肥大, 好塩基性肝細胞巢, 好酸性肝細胞巢, 限局性肝細胞過形成, 肝海綿状変性の発生頻度について, Petoらの傾向検定を行った結果, 混合型肝細胞巢(雄), 脂肪性変化(雄雌), 肝細胞肥大(雄雌), 好塩基性肝細胞巢(雄雌), 限局性肝細胞過形成(雄), 肝海綿状変性(雄)に有意性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表②. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄			雌		
	投与群 (ppm)		0(対照)	2500	10000	0(対照)	2500	10000
慢性毒性試験群	肝臓	検査動物数	9	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫(B)	1	1	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	10	4	10	10	3	10
		島細胞腺腫(B)	1	0	1	0	0	0
		島細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0
	血液リンパ網内系	検査動物数	10	4	10	10	4	10
		悪性リンパ腫(M)	1	1	0	0	1	1
		線維組織球腫(M)	1	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	10	3	10	10	3	9
		肉腫(M)	1	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	10	3	10	-	-	-
		ライディツヒ細胞腫(B)	1	0	0	-	-	-
	卵巣	検査動物数	-	-	-	10	4	10
		顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	-	-	-	1	1	0
		顆粒膜/莢膜細胞腫(M)	-	-	-	0	0	1
	子宮	検査動物数	-	-	-	10	5	10
		平滑筋腫(B)	-	-	-	0	1	0
		間質肉腫(M)	-	-	-	0	1	1
	皮膚	検査動物数	10	4	10	10	5	10
		線維腫(B)	0	1	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	1	0	0	0
	乳腺	検査動物数	-	-	-	10	5	10
		線維腺腫(B)	-	-	-	0	4	1
		腺腫(B)	-	-	-	0	0	1
		腺癌(M)	-	-	-	1	0	1
	副腎	検査動物数	10	5	10	10	4	10
		褐色細胞腫(B)	1	1	1	0	0	0
		皮質腫瘍(B)	0	0	0	0	1	1
		皮質腺腫(M)	0	0	0	0	0	1
	脳	検査動物数	10	4	10	10	5	10
		顆粒細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0
	胸腺	検査動物数	10	3	10	10	4	10
		胸腺腫(B)	0	0	0	1	0	1
癌(M)		0	0	0	0	0	1	
腸間膜リンパ節	検査動物数	10	3	10	10	4	8	
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	
下垂体	検査動物数	10	5	10	10	8	10	
	腺腫(B)	4	4	4	7	8	7	
甲状腺	検査動物数	10	4	10	10	3	10	
	C細胞腺腫(B)	3	0	3	3	0	3	
	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	
	濾胞細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	

(Peto 検定。表 2 の最終頁脚注を参照), (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当無し

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。

表②. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与群 (ppm)		0(対照)	2500	10000	0(対照)	2500	10000
発 がん 性 試 験 群	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫(B)	0	1	1	2	0	1
		肝細胞癌(M)	1	1	2	1	0	0
	脾臓	検査動物数	50	21	50	50	23	50
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	50	23	50	50	22	50
		島細胞腺腫(B)	2	1	4	2	0	1
		外分泌腺腺腫(B)	1	0	0	0	0	0
		島細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0
	血液 リンパ 網内系	検査動物数	50	20	50	50	22	50
		悪性リンパ腫(M)	3	4	1	1	3	4
	盲腸	検査動物数	49	18	50	49	22	50
		ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	49	23	50	-	-	-
		ライディツヒ細胞腫(B)	3	2	4	-	-	-
		肉腫(M)	0	0	1	-	-	-
	卵巢	検査動物数	-	-	-	49	28	50
		顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	-	-	-	1	2	1
		顆粒膜/莢膜細胞腫(M)	-	-	-	0	0	1
	子宮	検査動物数	-	-	-	49	27	50
		平滑筋腫(B)	-	-	-	0	2	0
		腺癌(M)	-	-	-	0	0	5
	皮膚	検査動物数	50	23	50	50	33	50
		乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	2	0	0	0
		線維腫(B)	2	0	2	1	2	2
		脂肪腫(B)	1	0	1	0	1	1
		肉腫(M)	1	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	1
		毛根鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	0	2	1	0	0	0	
	乳腺	検査動物数	0	1	1	49	35	50
		線維腺腫(B)	0	0	0	28	15	19
		腺腫(B)	0	0	0	2	3	3
		腺癌(M)	0	0	1	3	3	2
	副腎	検査動物数	50	21	49	50	28	50
		褐色細胞腫(B)	4	2	7	1	0	1
		皮質腫瘍(B)	0	1	0	1	0	2

(Peto 検定。表 2 の最終頁脚注を参照), (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当無し

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。

表②. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与群 (ppm)		0(対照)	2500	10000	0(対照)	2500	10000
発がん性試験群	脳	検査動物数	50	21	50	50	29	50
		顆粒細胞腫(B)	1	1	1	1	0	0
		星状膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0
	胸腺	検査動物数	50	20	46	50	20	48
		胸腺腫(B)	1	1	1	1	0	1
		癌(M)	0	0	1	0	0	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	50	22	50	49	22	49
		血管腫(B)	6	3	8	0	1	0
	下垂体	検査動物数	50	26	50	50	40	50
		腺腫(B)	24	19	29	43	36	37
		後葉細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	検査動物数	49	24	50	49	22	50
		C細胞腺腫(B)	11	8	13	11	2	13
		濾胞細胞腺腫(B)	1	2	3	2	1	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0
		髄様癌(M)	0	0	0	1	0	0
	涙腺	検査動物数	22	29	32	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0
	副鼻腔	検査動物数	1	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0
	舌	検査動物数	0	0	1	1	1	0
		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0

(Peto 検定。表 2 の最終頁脚注を参照), (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②. 腫瘍性病変 (続き)

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		0(対照)	2500	10000	0(対照)	2500	10000
慢性毒性 試験群	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	良性腫瘍総数	13	7	14	12	15	15
	悪性腫瘍総数	3	2	2	1	2	6
	腫瘍総数	16	9	16	13	17	21
	担腫瘍動物数	9	7	9	7	9	9
発がん性 試験群	検査動物数	50	50*	50	50	50*	50
	良性腫瘍総数	59	43	79	99	65	86
	悪性腫瘍総数	8	9	9	10	6	14
	腫瘍総数	67	52	88	109	71	100
	担腫瘍動物数	41	29	46	50	44	46
合計	検査動物数	60	60*	60	60	60*	60
	良性腫瘍総数	72	50	93	111	80	101
	悪性腫瘍総数	11	11	11	11	8	20
	腫瘍総数	83	61	104	122	88	121
	担腫瘍動物数	50	36	55	57	53	55

* 2500 ppm 投与群の検査動物数：肝臓，肺，腎臓は全動物で，その他の臓器は肉眼的病理変化が観察された場合又は死亡・切迫動物についてのみ病理組織学的検査が実施された。

肝臓，腎臓及び肺のすべての腫瘍性病変の発生頻度について，Petoらの傾向検定が実施され，雄の肝細胞腺腫及び肝細胞癌について正の傾向がみられ（肝細胞腺腫： $p=0.4251$ ，肝細胞癌： $p=0.2207$ ），雌の肝細胞腺腫及び肝細胞癌では負の傾向がみられた。

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。

4) マウスにおける飼料混入投与による発癌性試験

(資料 T-25)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1987 年

検体の純度

試験動物 NMRI 系マウス, 開始時 6 週齢 (体重 雄 16~26 g, 雌 15~25 g)

試験期間及び動物数

	1 群当りの動物数		投与開始及び終了日
	雄	雌	
52 週時中間 屠殺群	10	10	
78 週時最終 屠殺群	50	50	

投与方法

検体をミキサーを用いて, 0, 15, 75 及び 375 ppm の濃度で飼料に混入し, 随時摂食させた。検体を混入した飼料は, 月に 2 回調製した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡: 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の変化は見られなかった。

時期別の途中死亡発生数は以下の通りである。

投与群 (ppm)	0 (対照)		15		75		375	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
投与開始~6 ヶ月時	0	0	0	0	0	0	0	1
6 ヶ月時~12 ヶ月時	2	2	2	2	1	4	0	4
12 ヶ月時~18 ヶ月時	15	10	12	18	9	19	5	13
総死亡動物数	17	12	14	20	10	23	5	18
死亡率 (%)	28.3	20.0	23.3	33.3	16.7	38.3*	8.3*	30.0

*: Fisher の直接確率法による検定で対照群に比べて有意。

本資料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。

総死亡率について、有意な変動がみられたが検体投与との関連性は明確ではなく、偶発的で生物学的変動の範囲内であると考えられた。

体重変化 : 各動物の体重を最初の3ヵ月間は週1回、その後は月2回の頻度で測定した。

中間屠殺群及び最終屠殺群の最終体重を次表に示す。

最終体重(g)

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
中間屠殺群	51 週	56 (-)	44 (-)	59 (105)	41 (93)	56 (100)	39 (89)	51 (91)	44 (100)
最終屠殺群	78 週	55 (-)	43 (-)	53 (96)	44 (102)	52 (95)	43 (100)	52 (95)	42 (98)

() 内の数値は対照群を100とした場合の値
(Dunnett 又は Steel 検定で有意差なし)

375 ppm 群の雄の最終体重が対照群に比べて中間屠殺群では9%、最終屠殺群では5%下回っており検体投与による影響と考えられた。その他の投与群の値は対照群と同程度であった。

摂餌量 : 各動物の摂餌量を最初の3ヵ月間は週1回、その後は月2回の頻度で測定した。

雌雄とも対照群と投与群の摂餌量は同程度であった。

検体摂取量: 摂餌量及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以下の通りである。

投与群 (ppm)		15		75		375	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	中間屠殺群 (10 匹/群/性)	2.1	3.4	10.9	15.6	61.2	74.7
	最終屠殺群 (50 匹/群/性)	2.1	3.1	10.5	15.4	53.6	71.7

血液学的検査: 投与後52週時及び78週時に雌雄各群10匹から採血した。採血部位は後部眼窩静脈叢とした。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、有核赤

本資料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。

血球—正赤芽球数，白血球数，白血球百分比及び赤血球の形態を検査した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	15		75		375	
性 別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血小板数 52週				↓74		
網状赤血球数 52週	↑129					
分葉核好中球 (白血球百分比) 52週		↑160				

↑↓ : P<0.05 (Dunnett 検定又はSteel 検定)
表中の数値は対照群を100とした場合の値

いずれの変化も全て偶発的であり，検体投与による影響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と同一の検査時期，動物を対象として，その血漿を用いてグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)，乳酸脱水素酵素 (LDH)，アルカリフォスファターゼ (ALP) 及びオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) 活性を測定した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	15		75		375	
性 別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
GOT	52週				↑268	
	78週				↑230	
GPT	52週				↑683	↑224
	78週				↑429	↑296
LDH	52週				↑225	
	78週					↑166
ALP	52週				↑201	
OCT	52週				↑649	
	78週				↑498	

↑↓ : P<0.05 (Dunnett 検定又はSteel 検定)
表中の数値は対照群を100とした場合の値

これらの変化は全て検体投与による影響と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査 : 投与開始前, 投与後 6, 12 及び 18 ヶ月時に全生存動物を対象として検査した。

偶発的な眼の異常が対照群及び投与群で観察されたが, 検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量 : 投与後 52 週時及び 78 週時に計画屠殺した全動物を対象として, 解剖ののち下記の臓器の重量を測定した。また, 対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎, 脳, 心臓, 腎臓, 肝臓, 脾臓, 卵巣及び精巣

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)		15		75		375	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重	52 週						
	78 週						
重 量	52 週					↑129	↑137
	78 週					↑165	↑128
肝臓 対体重比	52 週					↑140	↑135
	78 週			↑125		↑170	↑128
対脳重量比	52 週					↑135	↑140
	78 週					↑170	↑127
心臓 重量	52 週					↓85	
脾臓 対体重比	52 週			↓80			

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

肝臓において見られた絶対重量及び相対重量 (対体重比, 対脳重量比) の増加はすべて検体投与による影響と考えられる。

375 ppm 群の雄の心臓重量の低下は 52 週時の体重が低かった (統計学的な有意差は認められない) ことに伴う変化である。75 ppm 群の雄における脾臓重量の対体重比の低下は 375 ppm 群で同様の変動が認められないことから偶発的変化と考えられた。いずれの変化も検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査 : 投与後 52 週時及び 78 週時に計画屠殺した全動物及び全ての途中死亡動物を対象として検査を実施した。

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。

375ppm 群の雄で肝臓の結節及び変色斑の発生率が高かった。

(発生率%)

投与群 (ppm)	0 (対照)	15	75	375	
性別	雄	雄	雄	雄	
検査動物数	50	50	50	50	
肝臓	結節	16.7	13.3	18.3	30.0
	変色斑	3.3	0	8.3	21.7

上記以外に多数の肉眼的病変が多数の臓器に見られたが、それらのいずれの病変の発生も検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査： 肺，肝臓，腎臓及び肉眼的病変部については全動物を対象として病理標本を作製し，鏡検した。また，大動脈，盲腸，結腸，十二指腸，精巢上部，食道，眼球，視神経，大腿骨，回腸，空腸，リンパ節（顎下，腸間膜），ハーダー腺，乳腺，脾臓，下垂体，前立腺，直腸，唾液腺（顎下，舌下），精のう，坐骨神経，骨格筋，皮膚，脊髄，胃，胸腺，甲状腺，舌，気管，膀胱及び子宮については対照群及び最高投与群，ならびに途中死亡・切迫屠殺動物を対象に病理標本を作製し，鏡検した。

さらに，腫瘍性病変について確認するため，雄の肝臓についてのみ各々3個の肝小片を含むオリジナルブロック及び追加作製したブロックから各々3枚，計6枚の病理標本を作製し，鏡検した。最終的にこれらの追加作製した6枚の病理標本及び初めに作製した1枚の病理標本から得られた所見に基づき総合診断を下した。

肝臓の増殖性変化に関する診断基準は，Tursovら¹⁾に従った。しかし，周囲組織の圧迫，明確に識別可能な中心静脈及び門脈の3つの特徴をそなえ比較的ゆがみのない小葉構造を有する肝細胞結節については「結節性増生」，即ち，非腫瘍性病変と分類した。但し，同様の形態像を示す変化であっても，好酸性細胞内封入体を有するものは「腺腫」と分類した。変異細胞巢の分類はFrithら²⁾に従った。

¹⁾ Tursov VS, Takayama S : Tumors of the liver. In : Tursov VS (Ed) Pathology of Tumors in Laboratory Animals. Vol. 2, IARC Sci. Publ. No. 23, Lyon, 193-233, 1979

²⁾ Frith CH, Ward JM : A morphologic classification of proliferative and neoplastic hepatic lesions in mice. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3 : 329-351, 1980

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(非腫瘍性病変)

各群における主要な非腫瘍性病変の発生を以下の表①及び②に示す。

①中間屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	散在性肝細胞肥大①	1	0	0	0	1	0	6	0
	小葉中心性肝細胞肥大②	3	0	6	0	7	0	2	0
	播種性単細胞壊死③	1	0	3	0	0	1	1	3
	小葉中心性単細胞壊死④	0	0	2	0	8**	0	8**	0
	斑状グリーゲン貯留細胞巢	0	0	0	0	0	0	7**	0
	クッパー細胞増生	0	1	1	1	5*	0	8**	3
	食細胞巢	4	4	2	2	8	5	8	8
	斑状脂肪変性	0	0	0	0	6*	2	1	9***
	総肝細胞肥大 (①+②)	4	0	6	0	8	0	8	0
	総単細胞壊死 (③+④)	1	0	5	0	8***	1	9***	3

* : P<0.05, ** ; P<0.01, *** : P<0.001 (グレード付 χ^2 検定, 申請者が計算した)

中間屠殺群の雄の肝臓において75及び375 ppm群に肝細胞肥大(散在性・小葉中心性), 単細胞壊死(主として小葉中心性)及びクッパー細胞増生の発生増加が見られた。また, 375 ppm群の雄では更に斑状グリーゲン貯留細胞巢の発生増加が見られ, 雌では食細胞巢及び斑状脂肪変性の発生増加が見られ, 検体投与による影響と考えられる。

15 ppm群の雄において, 対照群に比較して肝細胞肥大及び単細胞壊死の発生率がわずかに高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

②最終屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		50	49	50	50	50	48	50	49
肝臓	結節性増生	3	1	1	0	7	0	10	1
	散在性肝細胞肥大①	0	1	5	2	22***	1	42***	15***
	小葉中心性肝細胞肥大②	8	1	18*	1	16	2	6	2
	播種性単細胞壊死③	4 (1.8)	2 (2.0)	8 (1.6)	9 (1.9)	8 (2.5)	8 (2.1)	40*** (3.7)	22*** (2.5)
	小葉中心性単細胞壊死④	8 (2.0)	0 (-)	13 (2.1)	0 (-)	26*** (3.1)	2 (2.5)	7 (3.0)	2 (3.0)
	斑状グリコーゲン貯留細胞巢	1	0	2	0	17***	0	38***	5
	クッパー細胞増生	2	2	2	2	25***	4	47***	12**
	食細胞巢	13	16	19	16	35***	23	46***	32**
	リポフスチン食細胞巢	8	0	9	0	16	1	25***	10***
	小葉中心性脂肪変性	15	1	14	0	3**	1	0***	3
	斑状脂肪変性	1	1	2	3	2	5	1	21***
	胆管増生	0	1	0	1	3	0	10**	2
	総肝細胞肥大 (①+②)	8	2	23***	3	37***	3	48***	17***
総単細胞壊死 (③+④)	12 (1.9)	2 (2.0)	21 (1.9)	9* (1.9)	34*** (3.0)	10* (2.2)	47*** (3.6)	24*** (2.5)	

* : P<0.05, ** ; P<0.01, *** : P<0.001 (グレード付 χ^2 検定, 申請者が計算した)
() : 病変の平均グレード

最終屠殺群の雄の肝臓において 75 及び 375 ppm 群に結節性増生, 肝細胞肥大 (散在性・小葉中心性), 単細胞壊死 (播種性・小葉中心性), 斑状グリコーゲン貯留細胞巢, クッパー細胞増生, 食細胞巢, リポフスチン食細胞巢及び胆管増生の発生増加, ならびに小葉中心性脂肪変性の発生減少が見られ, 検体投与による影響と考えられた。

雌の肝臓においては, 75 及び 375 ppm 群において単細胞壊死 (主として播種性) 及び食細胞巢の発生増加が認められた。375 ppm 群においては更に肝細胞肥大 (主として散在性), 斑状グリコーゲン貯留細胞巢, クッパー細胞増生, リポフスチン食細胞巢及び斑状脂肪変性の発生増加が認められ, 検体投与による影響と考えられた。

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。

15 ppm 群において雄では肝細胞肥大（主として小葉中心性）、単細胞壊死（播種性・小葉中心性）及び食細胞巢の発生増加が認められ、雌では単細胞壊死（主として播種性）の発生増加が認められた。単細胞壊死については雌雄とも対照群と 15 ppm 群との間でグレードの差は認められず、発生率も試験機関の背景データ（雄：20～53%，雌：3～38%）の範囲内であり（次表を参照）、また、壊死も辛うじて識別できる程度であるため 15 ppm という投与量は形態学的影響に関して「閾用量」であると考えられた。

肝細胞の単細胞壊死の実験値と背景値の比較（発生率）

本試験結果	0 (対照)		15 ppm	
	雄	雌	雄	雌
	24%	4%	42%	18%
試験機関の背景値	雄：20～53%，雌：3～38%			

食細胞巢は細胞残屑の除去を反映した影響と考えられ、肝細胞肥大については検体投与による毒性的な影響ではなく生体異物の投与に対する肝臓の代謝適応を示す変化と考えられた。

尚、中間屠殺群において認められた雄の 15 ppm 群の単細胞壊死及び肝細胞肥大の発生増加についても、最終屠殺群動物と同様に考えられ、15 ppm という投与濃度は形態学的影響に関して「閾用量」であると考えられる。

その他、肝臓以外の臓器に種々の病変が対照群及び投与群に見られたが、いずれの病変も検体投与の影響とは考えられない。

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。

(腫瘍性病変) 各群における主要な腫瘍性病変の発生を以下の表①～③に示す。

①中間屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
良 性	[ハーダー腺] (検査動物数)	10	10	0	1	1	2	10	10
	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	[肝臓] (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝細胞腺腫	1	0	0	0	2	0	0	0
悪 性	[血液リンパ 細網系] (検査動物数)	10	10	0	1	1	2	10	10
	悪性リンパ腫	1	3	0	1	0	0	0	2
	[肝臓] (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝細胞癌	1	0	1	0	0	0	0	0
	[肺] (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	細気管支肺胞腫	0	1	1	2	1	0	1	1

(申請者が行った χ^2 検定で有意差なし)

中間屠殺群動物において、対照群を含む各群に見られたいずれの腫瘍発生も偶発的と考えられる。

②最終屠殺群の時期別腫瘍発生 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0 52 週 悪 性	[血液リン パ細網系] (検査動物数)	2	2	2	1	0	2	0	4
	悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	1	0	2
	[肺] (検査動物数)	2	2	2	1	0	2	0	4
	細気管支肺胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0

(統計処理は未実施)

本資料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最終屠殺群の時期別腫瘍発生（数値は発生数を示す）（続き）

		投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
		性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
53 〜 78 週	良 性	〔肝臓〕	(検査動物数)	48	48	48	49	50	48	50	46
			肝細胞腺腫	6	0	5	0	11	0	16	0
			血管腫	1	0	0	0	2	0	1	0
		〔下垂体〕	(検査動物数)	47	48	12	22	10	22	50	46
			腺腫	1	13	0	6	1	1	0	11
		〔副腎〕	(検査動物数)	46	48	15	19	10	19	50	46
			髓質腫瘍	0	0	0	0	0	0	2	2
		〔ハーダー 腺〕	(検査動物数)	48	48	16	20	12	22	50	46
			腺腫	4	1	2	1	1	0	8	1
		〔小腸〕	(検査動物数)	44	48	12	14	9	15	50	44
			ポリープ	0	0	0	0	0	0	1	0
		〔精巣〕	(検査動物数)	48	—	14	—	10	—	49	—
			間細胞腫	0	—	0	—	0	—	1	—
		〔精のう〕	(検査動物数)	48	—	40	—	46	—	50	—
			平滑筋腫	0	—	0	—	0	—	1	—
〔甲状腺〕	(検査動物数)	48	48	14	19	8	20	50	46		
	小胞性腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0		
悪 性	〔肝臓〕	(検査動物数)	48	48	48	49	50	48	50	46	
		肝細胞癌	3	0	5	0	4	0	5	0	
		血管肉腫	0	0	0	0	2	0	1	1	
	〔血液リン パ細網系〕	(検査動物数)	48	48	12	18	9	19	50	46	
		悪性リンパ腫	4	18	0	15	3	11	6	16	
	〔乳腺〕	(検査動物数)	2	48	0	23	4	24	6	46	
		腺癌	0	3	0	3	0	5	0	2	
		腺棘細胞腫	0	0	0	1	0	1	0	3	
	〔肺〕	(検査動物数)	48	48	47	49	50	48	50	46	
		細気管支肺胞腫	15	11	20	8	15	12	16	8	

(統計処理は未実施)

本資料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最終屠殺群の腫瘍発生（数値は発生数を示す）

		投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
		性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終屠殺群合計	良 性	〔肝臓〕	(検査動物数)	50	49	50	50	50	48	50	49
			肝細胞腺腫 ¹⁾	6	0	5	0	11	0	16*	0
			血管腫	1	0	0	0	2	0	1	0
		〔下垂体〕	(検査動物数)	47	48	12	22	10	22	50	50
			腺腫	1	13	0	6	1	1	0	11
		〔副腎〕	(検査動物数)	47	50	15	19	10	19	50	50
			髓質腫瘍	0	0	0	0	0	0	2	2
		〔ハーダー 腺〕	(検査動物数)	48	48	16	20	12	22	50	50
			腺腫	4	1	2	1	1	0	8	1
		〔小腸〕	(検査動物数)	44	48	12	14	9	15	50	44
			ポリープ	0	0	0	0	0	0	1	0
		〔精巣〕	(検査動物数)	49	—	14	—	10	—	49	—
			間細胞腫	0	—	0	—	0	—	1	—
		〔精のう〕	(検査動物数)	50	—	40	—	46	—	50	—
			平滑筋腫	0	—	0	—	0	—	1	—
〔甲状腺〕	(検査動物数)	48	50	14	19	8	20	50	50		
	小胞性腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0		
悪 性	〔肝臓〕	(検査動物数)	50	49	50	50	50	48	50	49	
		肝細胞癌	3	0	5	0	4	0	5	0	
		血管肉腫	0	0	0	0	2	0	1	1	
	〔血液リン パ細網系〕	(検査動物数)	50	50	14	19	9	21	50	50	
		悪性リンパ腫	4	18	0	15	3	12	6	18	
	〔乳腺〕	(検査動物数)	2	49	0	23	4	24	6	48	
		腺癌	0	3	0	3	0	5	0	2	
		腺棘細胞腫	0	0	0	1	0	1	0	3	
	〔肺〕	(検査動物数)	50	50	49	50	50	50	50	50	
		細気管支肺胞腫	15	11	21	8	15	12	16	8	

* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (χ^2 検定, 申請者が計算した)

¹⁾ 用量相関性検定の結果, 肝細胞腺腫の各群の発生率に用量相関性あり

本資料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肝臓の全動物（中間屠殺群＋最終屠殺群）の腫瘍発生（数値は発生数を示す）

中間及び最終屠殺群の合計	投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
	性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	(検査動物数)		60	59	60	60	60	58	60	59
良性	[肝臓]	肝細胞腺腫	7	0	5	0	13	0	16	0
		血管腫	1	0	0	0	2	0	1	0
悪性	[肝臓]	肝細胞癌	4	0	6	0	4	0	5	0
		血管肉腫	0	0	0	0	2	0	1	1

(統計処理は未実施)

最終屠殺群の 75 及び 375 ppm 群の雄において、良性腫瘍である肝細胞腺腫の発生が対照群の値を上回った。統計学的処理の結果、雄の肝細胞腺腫の発生率に関して用量相関性が認められ、対照群の値に比較して 375 ppm 群で有意差が認められた。雌において、肝細胞腺腫の発生は見られなかった。また、悪性腫瘍である肝細胞癌に関して雄の投与群の発生率は対照群と同程度であり、雌ではその発生は見られなかった。

その他、多くの臓器で多数の腫瘍性病変が見られたが、投与群の発生率は対照群と同程度ないし自然発生頻度の範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

雄の肝細胞腫瘍に関して本試験の発生と試験機関の背景値を次表に示す。75ppm 及び 375ppm 群の肝細胞腺腫の発生率は、本試験の期間 78 週に近い No. 1 の背景値 (11.9%) を上回っていた。

本試験 (最終屠殺群)	投与群 (ppm)	0 (対照)	15	75	375
	検査動物数	50	50	50	50
	肝細胞腺腫 (%)	6 (12.0)	5 (10.0)	11 (22.0)	16 (32.0)
	肝細胞癌 (%)	3 (6.0)	5 (10.0)	4 (8.0)	5 (10.0)
背景値	No.	報告年	試験期間	肝細胞腺腫 (%)	肝細胞癌 (%)
	1	1983	<84 週	11.9	3.2
	2	1984	<110 週	10.2	0
	3	1985	<109 週	16.4	2.3
	4	1985	<110 週	4.5	2.5
		-	平均 10.9 (4.5~11.9)	平均 2.1 (0~3.2)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

各群における腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性及び悪性腫瘍数は以下の通りである。

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	14	26	7	11	17	4	32***	19
	悪性	26	37	29	31	28	31	31	35
腫瘍総数		40	63	36	42	45	35	63	55
腫瘍保有動物数		31	44	30	33*	33	28**	39	35
2個以上の腫瘍を有する動物数		9	15	6	8	12	5	20*	13

* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (χ^2 検定, 申請者が計算した)

良性腫瘍数、腫瘍保有動物数、2個以上の腫瘍を有する動物数及び腫瘍総数について375 ppm群の雄の値が対照群を上回ったが、これは375 ppm群の雄における肝細胞腺腫の増加を反映した変化と考えられる。

以上、テフルベンズロン原体のマウスを用いた78週間混餌投与による発がん性試験における影響として、375ppm群において雄で低体重、雄でGOT、ALP及びOCTの増加、雌雄でGPTとLDH増加が認められた。375ppm群の雄で肝臓結節及び変色斑の発生増加がみられた。雄の75 ppm以上の投与群において投与後78週時に肝臓重量の対体重比の増加が見られ、また、雄の75 ppm以上の投与群において肝臓で結節性増生、単細胞壊死、肝細胞肥大、斑状グリコーゲン貯留細胞巣、クッパー細胞増生、食細胞巣、リポフスチン食細胞巣、胆管増生の発生増加、脂肪変性の発生減少が認められた。雌では375ppm群において肝臓重量の増加が見られ、75 ppm以上の投与群において肝臓の単細胞壊死及び食細胞巣の発生増加が認められた。さらに、375ppm群で肝細胞肥大、斑状グリコーゲン貯留細胞巣、クッパー細胞増生、リポフスチン食細胞巣、斑状脂肪変性の発生増加が認められた。低用量の15 ppm群の雌雄において対照群に比べて単細胞壊死の発生増加が認められるものの、グレードの増強は認められず、壊死もかろうじて識別し得る程度の変化であった。従って、15 ppmは形態学的影響について閾用量 (threshold dose) であると判断された*。

75及び375 ppm群の雄の肝臓において良性腫瘍である肝細胞腺腫が増加した。しかし、

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。

雄の肝細胞癌の発生はいずれの投与群においても対照群と同程度であり、雌では対照群を含むいずれの群においても肝細胞腺腫や肝細胞癌の発生はなかった。

*申請者注：非腫瘍性変化を含む による病理組織学的検査の結果、15 ppm は毒性学的に無作用量と結論されている。なお、15 ppm の検体摂取量は、雄 2.1 mg/kg/日、雌 3.1 mg/kg/日である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

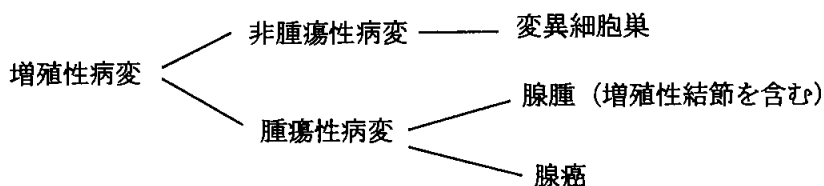
5) マウスの発がん性試験の肝臓の病理組織学的検査 (資料 T-50)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

試験目的 マウスの発がん性試験 (資料 T-25) の結果、肝臓の非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生増加が認められた。これらの変化に関して、よりの確に判断するため検査を行った。

試験方法 マウスの発がん性試験 (資料 T-25) で得られた雌雄の肝臓の全病理組織標本を用いて非腫瘍性病変及び腫瘍性病変を検査した。病変の発生頻度データに関して、非腫瘍性病変の有意差検定は Armitage の χ^2 検定で、腫瘍性病変は有意差検定は χ^2 検定で行った。腫瘍の分類基準は次図の NTP (National Toxicology Program) 分類に準拠した。



結 果

(非腫瘍性病変) 肝臓の非腫瘍性病変の検査結果を次表に示す。

①肝臓の非腫瘍性病変：中間屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)	0 (対照)		15		75		375	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞腫大	3	0	7*	0	8**	0	9***	2
変異細胞巢	0	0	0	0	0	0	2	0
単細胞壊死	3	1	3	1	8*	1	9**	8**
色素貪食細胞の遊走	1	0	2	0	6*	0	9***	2
クッパー細胞増生	0	0	2	0	7**	0	9***	0
脂肪変性	4	0	8	1	8*	2	6	10***
胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	1

* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (グレード付 χ^2 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

②肝臓の非腫瘍性病変：最終屠殺群（数値は発生数を示す）

投与群 (ppm)	0 (対照)		15		75		375	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(検査動物数)	50	50	50	50	50	49	50	49
肝細胞腫大	13	4	27*	5	42***	5	46***	31**
変異細胞巣	2	0	1	0	14**	1	40***	0
単細胞壊死	16	9	21	9	36***	10	46***	28**
色素貪食細胞の遊走	15	6	22	4	33***	5	45***	28**
クッパー細胞増生	5	4	5	3	26**	5	44***	14**
脂肪変性	25	6	23	3	8***	7	6***	22**
胆管増生	0	1	0	1	0	0	11***	4
結節性増生	5	0	1	0	8	0	9	0

* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (グレード付 χ^2 検定)

最終屠殺群において、雄の 15 ppm 以上の投与群及び雌の 375 ppm 群で肝細胞腫大の発生増加が見られ、対照群に比べて統計学的に有意であった。雌の 15 及び 75 ppm 群の肝細胞腫大の発生は対照群と同程度であった。また、雄の 75 ppm 及び 375 ppm 群、雌の 375 ppm 群で単細胞壊死、色素貪食細胞の遊走及びクッパー細胞増生の発生増加が統計学的に有意に認められた。変異細胞巣の発生増加及び脂肪変性の発生減少が雄の 75 ppm 及び 375 ppm 群で、脂肪変性の増加が雌の 375 ppm 群で見られ対照群と比べ統計学的に有意であった。胆管増生について雄の 375 ppm 群に比べて統計学的に有意な増加が認められた。これらの病変の発生増加ないし減少は検体投与に起因する変化と考えられた。

しかしながら、肝細胞腫大についてはその発生原因が資料 T-20 で示唆された通り一般的な薬物代謝・適応に起因するものであると考えられた。

また、雄では 75 ppm 以上の投与群で、雌では 375 ppm 群で肝細胞腫大に伴って単細胞壊死、色素貪食細胞の遊走及びクッパー細胞増生のような退行性・反応性病変が見られるのに対して、雄の 15 ppm 群ではこれらの退行性・反応性変化が見られず、肝細胞腫大の発生増加が見られたのみであり、肝細胞腫大の発生増加は生理的な適応性範囲内の変化であり、毒性的な影響でないと考えられた。

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。

尚、中間屠殺群において、単細胞壊死の発生率及びグレードは最終屠殺用動物と同様に雌雄ともに対照群と 15 ppm 群で同等であった。他の非腫瘍性病変についても最終屠殺群に見られたとほぼ同様の変化が認められた。

〈腫瘍性病変〉 腫瘍性病変の発生状況を次表に示す。

(数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)		0 (対照)		15		75		375	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
中間屠殺群	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
	[良性] 肝細胞腺腫	2	0	1	0	2	0	0	0
最終屠殺群	(検査動物数)	50	50	50	50	50	49	50	49
	[良性] 肝細胞腺腫	7	0	5	0	11	0	15	0
	[悪性] 肝細胞癌	2	0	5	0	3	0	5	0

(χ^2 検定で有意差なし)

最終屠殺群において、雄の 375 ppm 群で良性腫瘍である肝細胞腺腫の増加が見られたものの、対照群と比べ統計学的な有意差は認められなかった。雌ではいずれの投与群においても肝細胞腺腫の発生は見られなかった。雄では肝細胞癌の発生は対照群と投与群で同程度であり、雌ではいずれの群でも肝細胞癌の発生は認められなかった。

以上の結果より、病理組織学的にはテフルベンズロン原体のマウス発がん性試験における肝臓に関する毒性学上の無作用量は雄で 15 ppm (2.1 mg/kg/日)、雌で 75 ppm (15.4 mg/kg/日) と判断される。また、テフルベンズロンは催腫瘍性 (良性) を持つことが疑われるが、その程度は極めて弱いと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) マウスの発がん性試験：雄マウスの肝増殖性病変についての病理組織学的検査報告
(資料 T-51)

試験機関

報告書作成年 1988 年

試験目的 のマウスの発がん性試験 (資料 T-25) の結果、肝臓の腫瘍性病変の発生増加が認められた。これらの変化に関して、よりの確に判断するため検査を行った。

試験方法 のマウスの発がん性試験 (資料 T-25) で得られた雄の肝臓の全病理組織標本を用いて増殖性病変を検査した。病変の発生頻度データに関して、有意差検定は Fisher の直接確率法で行った。増殖性病変の命名法及び診断基準は、Maronpot¹⁾に従った。

結 果 肝臓の主な検査結果を次表に示す。

肝臓の増殖性病変：中間屠殺群＋最終屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)	0 (対照)	15	75	375
性 別	雄			
(検査動物数)	60	60	60	60
肝細胞小増殖巣	6	6	25**	46**
好塩基性細胞小増殖巣	1	0	4	2
明細胞小増殖巣	1	1	12**	43**
好酸性細胞小増殖巣	3	5	15**	23**
空胞細胞小増殖巣	1	0	3	2
肝細胞腫瘍	11	11	16	21*
肝細胞腺腫	9	7	16	20*
肝細胞癌	2	5	1	2

* : P<0.05, ** : P<0.01 (Fisher の直接確率法)

75ppm 及び 375ppm 群の雄では、肝細胞小増殖巣に含まれる明細胞小増殖巣と好酸性細胞小増殖巣の発生頻度が有意に増加した。

¹⁾ Maronpot, R. R. et al., Liver lesions in B6C3F1 mice: The National Toxicology Program experience and position. Arch. Toxicol., Suppl. 10: 10-26, 1986

本資料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。

腫瘍性病変では、肝細胞腺腫の発生頻度が 375ppm 群の雄において有意に増加した。その発生頻度は、対照群の 15% に対し、375ppm 群で 33.3% であり、対照群の約 2 倍の発生率であった。375ppm 群に見られた肝細胞腺腫の形態像は、対照群のそれとほぼ同様であり、明らかな形態学的差異は認められなかった。一方、肝細胞癌の発生頻度は投与群において有意な増加を示さなかった。

以上のことから、テフルベンズロンは雄マウスの肝臓に良性腫瘍を誘発するが、その催腫瘍性は比較的弱いと推察された。

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。

7) マウスの発がん性試験：肝臓の病理組織学的検査報告 (資料 T-52)

試験機関

報告書作成年 1988 年

試験目的 マウスの発がん性試験 (資料 T-25) の結果、肝臓の腫瘍性病変の発生増加が認められた。これらの変化に関して、よりの確に判断するため検査を行った。

試験方法 マウスの発がん性試験 (資料 T-25) で得られた雌雄の肝臓の全病理組織標本を用いて腫瘍性変化を中心に検査した。病変の発生頻度データに関して、有意差検定は χ^2 検定で行った。腫瘍性病変の命名法及び診断基準は、Vesselinovitch ら¹⁾に従った。Vesselinovitch は、移植実験等から得られた増殖性病変の生物学的特徴を重視し、結節性病変 (Nodular lesions) を非腫瘍性病変の増殖性結節 (Hyperplastic nodule) と腫瘍性病変の肝細胞腺腫及び肝細胞癌に分類した。

結 果 肝臓の増殖性結節、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の検査結果を次表に示す。

肝臓の結節性病変：中間屠殺群 + 最終屠殺群 (数値は発生数を示す)

投与群 (ppm)	0 (対照)		15		75		375	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(検査動物数)	60	60	60	60	60	60	60	60
増殖性結節	2	0	0	0	6	0	12	0
肝細胞腺腫	8	0	5	0	13	0	13	0
肝細胞癌	2	0	6	0	3	0	3	0

(ボンフェローニ補正付 χ^2 検定で有意差なし)

¹⁾ Vesselinovitch, S. D., Mihailovich, N., & Rao, K. V. M., Morphology and metastatic nature of induced hepatic nodular lesions in C57BLx3H F1 mice, Cancer Res. 38 : 2003-2010, 1978

Vesselinovitch, S. D., Invasiveness, metastasis and transplantability of mouse liver nodules, Arch. Toxicol. Suppl. 10 : 29-42, 1978

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄の増殖性結節は、対照群に比べて 375ppm 群の発生頻度は有意に増加した ($p < 0.01$)。しかし、繰り返し比較検定の補正のためボンフェローニ補正を行ったところ発生頻度に関する両群間の差異は有意ではなかった。肝細胞腺腫の発生数について、75 及び 375ppm 群で対照群に比べて増加が見られるものの統計学的有意差は認められなかった。また、肝細胞癌の発生数について、投与群と対照群は同程度であった。雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生は対照群を含まいずれの群においても見られなかった。

以上の結果、テフルベンズロンはマウスの肝臓において催腫瘍性を有しないと考えられた。