

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① 原体のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 T2)

試験機関：Duphar
報告書作成年：1959年

検体の純度： 原体

試験動物： 若齢白色ラット、1群雌雄各10匹あるいは15匹
投与開始時体重範囲：雄30~108g、雌30~87g

投与期間： 24ヶ月（投与開始日1957年3月9日）

投与方法： 検体を0、30、100、300、1200、5000および20000ppmの濃度で飼料に混入し24ヶ月間にわたって随時摂食させた。但し、30及び100ppm投与群は原体投与群のみ。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態及び死亡率：

一般状態及び生死を毎日観察した。

テトラジホン投与による死亡率の変化はいずれの投与群にも認められなかった。

体重変化： 投与開始から定期的に全ての生存動物の体重(g)を測定した。

300ppm以上の投与群において栄養状態悪化による体重増加量の低下が認められたが、100ppm以下の投与群の栄養状態は良好であった。

血液学的検査：20000ppm投与群雌雄各4例について、12ヶ月間投与後の剖検時に、300ppm及び1200ppm投与群についても雌雄各4例について24ヶ月間投与後の剖検時に、30及び100ppm投与群については24ヶ月間投与後の剖検時に生存例全例について尾静脈から採血し、以下の項目について検査を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量及び白血球百分率

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

各群の平均値を次表に示す。

検査時期	投与試料	性別	投与量 (ppm)	検査項目				
				赤血球数 $\times 10^4/\text{mm}^3$	白血球数 $\times 10^2/\text{mm}^3$	好中球比率 %	リンパ球比率 %	好酸球比率 %
6ヶ月	原体	雄	0	1077	91	32	64	0
			20000	1060	78	31	63	0
		雌	0	880	78	30	68	0
			20000	1174	74	36	57	0
24ヶ月	純品	雄	0	718	112	40	57	2
			300	755	94	34	63	2
			1200	648	143	56	43	1
		雌	0	805	130	49	48	1
			300	780	75	35	61	2
			1200	808	87	38	59	2
24ヶ月	原体	雄	0	560	123	41	53	3
			30	481	135	45	53	1
			100	536	136	50	48	1
		雌	0	565	129	36	60	2
			30	594	116	42	54	2
			100	527	116	49	48	2
24ヶ月	原体	雄	0	785	81	28	69	1
			300	803	66	36	61	1
			1200	753	117	50	48	1
		雌	0	810	84	32	65	2
			300	790	94	44	55	0
			1200	870	72	38	58	2

※統計処理は未実施

血液に対するテトラジホン投与の影響はいずれの投与群にも認められなかった。

臓器重量； 全動物を対象として剖検の後、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、心臓及び精巣の重量を測定した。

各群の平均臓器重量を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検査 時期	投与 試料	性別	投与量 (ppm)	臓器重量						
				肝臓 (g)	脾臓 (g)	腎臓 (g)	副腎 (mg)	卵巣 (mg)	精巣 (g)	心臓 (g)
6ヶ月	原体	雄	20000	16.2	0.42	0.87	19.5	/	0.88	—
		雌	20000	11.9	0.32	0.65	25.4	50.4	/	—
24ヶ月	純品	雄	0	13.8	0.67	1.44	29	/	2.31	1.39
			300	15.8	0.69	1.38	31	/	1.84	1.48
			1200	15.7	0.73	1.37	30	/	2.09	1.48
		雌	0	10.8	0.52	0.96	29	—	/	1.10
			300	11.4	1.07	1.09	33	—	/	1.14
			1200	11.2	0.47	1.14	30	—	/	1.01
24ヶ月	原体	雄	0	19.1	0.77	1.46	29	/	1.15	1.41
			30	15.16	0.99	1.56	32	/	1.07	1.35
			100	15.5	0.83	1.54	37	/	1.10	1.46
		雌	0	12.3	0.61	1.01	30	63	/	1.15
			30	12.0	0.66	1.02	33	62	/	1.16
			100	12.6	0.78	1.86	30	63	/	1.19
24ヶ月	原体	雄	0	14.8	0.78	1.41	31	/	2.03	1.61
			300	14.0	0.52	1.22	30	/	1.84	1.35
			1200	16.6	0.65	1.44	33	/	1.61	1.52
		雌	0	10.5	0.61	0.96	32	—	/	1.46
			300	9.1	0.54	0.88	31	—	/	1.04
			1200	10.2	0.49	0.89	29	—	/	1.08

—：データ記載なし ※統計処理は未実施

肝臓の肥大が幾つかの投与群で認められたが、その差は僅かであった。

肉眼的病理検査：全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

この週齢の動物で予期されるように、全ての動物において肺を中心とした病理学的変化が認められた。肉眼的所見では肝臓の変化がしばしば認められた。肺および肝臓の変化は投与群の動物にみられたのと対照群の動物でみられた数は同一であった。他の臓器から転移した腫瘍も幾つかはみられたが、これも試験動物と対照群の動物では同様のものではなかった。

肉眼的に観察された病理学的な変化のいずれも、テトラジホンの投与には明確に関連付けられるものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の臓器組織について病理組織学的検査を行った。

肝臓、脾臓、腎臓、小腸、大腸、胃、心臓、肺、精巣あるいは卵巣、副腎、甲状腺、骨髄

300 ppm 投与群では、対照群に比べて変化が認められなかった。肝臓の脂肪化は対照群におけるよりも僅かながら投与群のほうがその程度が弱かったが、使用動物数が少数であったため、この所見を確定させるのは非常に困難であると考えられる。

脾臓については、Fe の蓄積は比較的少なく、水腫性の変性は認められなかった。

1200 ppm 投与群の雄では、肝臓の水腫性変性が認められた。雌動物では、HE 染色で変化ははっきりしないものの、PAS 染色で僅かに肝臓に斑点が認められた。雌動物の脾臓の Fe の蓄積が観察されたが、対照群とは差がなかった。テトラジホン純品を投与した 300 ppm 投与群では、対照群の動物よりも少ない頻度で肝臓の脂肪化がみられた。

脾臓の Fe 蓄積には差がなかった。1200 ppm 投与群では水腫性変性が生じている部分でより多くの脂肪化が生じていたが、雄動物の脾臓では、Fe の蓄積は認められなかった。

300 ppm 投与群には明らかな毒性症状は認められなかった。1200 ppm 投与群では、肝臓において対照群に比べて僅かな変化が認められた。

以上の結果から、1200 ppm 以上の投与群で体重増加抑制や肝臓等の病理学的変化がみられたので、本試験の無毒性量は雌雄とも 300 ppm であると判断された。

なお、本試験では剖検時に主要臓器を採取し、そのテトラジホン濃度を測定した。その結果は以下のとおりであり、特に脂肪及び筋肉に高濃度のテトラジホンが検出されたが、休薬 3 週間で著しく濃度の低下することが確認されているので、蓄積性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検査 時期	性別	投与量 (ppm)	組織中テトラジホン濃度 (ppm)						
			血 液	脳	脾 臓	腎 臓	肝 臓	筋 肉	脂 肪
6 ヶ月	雄	20000	4	4	7	4	2	10	222 (20)
	雌	20000	4	2	31	9	12	25	458 (12)
12 ヶ月	雄	5000	0	8	17	7	12	31	322 (11)
	雌								
24 ヶ月	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
		300	0	0	0	0	0	0	83 (0)
		1200	0	0	0	0	0	6	211 (0)
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0
		300	0	0	0	0	0	7	153 (0)
		1200	0	0	0	0	0	10	303 (13)

() は休薬 3 週間後の測定値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② イヌを用いた1年間経口投与による慢性毒性試験

(資料 T20)

試験機関 : Duphar B. V.
報告書作成年 : 1959 年

検体の純度 : テトラジホン原体

試験動物 : 雑種イヌ、1群雌雄各2匹

投与時体重範囲 : 雄 5.7~12.8 kg、雌 5.1~10.5 kg

投与期間 : 12ヶ月

投与方法 : 検体を0、12.5、25.0および125 mg/kg/dayの用量で1年間にわたってゼラチンカプセルを用いて反復強制経口投与した。

試験項目および結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連した一般状態への異常は認められなかった。また、投与期間中、死亡例も認められなかった。

体重変化 : 投与開始から週1回、全ての生存動物の体重を測定した。

投与期間中、12.5 mg/kg/day 投与群の雄1例で体重減少及び同投与群の雄1例及び雌2例に体重増加がみられ、125 mg/kg/day 投与群の雌雄各1例で体重減少並びに雄1例に体重増加がみられた。その他の群には変化はみられなかった。

摂餌量 : 摂餌量の測定は体重測定と同時に実施した。

雌雄とも、いずれの投与群にも変化はみられなかった。

血液学的検査 : 全試験動物について、投与開始時、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月及び投与終了時に血液を採取し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、赤血球沈降速度

試験期間を通じて、全て正常値の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、3ヶ月、6ヶ月及び投与終了時に以下の項目の測定を行った。

BSP、PSP、尿素窒素、血糖、血清ビリルビン、アルカリホスファターゼ、A/G比、総血清コレステロール／エステル比、ZTT、ウロビリノーゲン

PSP検査では、9ヶ月目の対照群の雄1例、12ヶ月目の12.5 mg/kg/day投与群の雄1例、更に9ヶ月目および12ヶ月目の12.5 mg/kg/dayの雄1例で低い値が認められた。

25.0 mg/kg/day投与群の雌雄各1例及び125 mg/kg/day投与群の雄1例と雌2例では、9ヶ月目の検査で血清アルカリホスファターゼ値の上昇が認められた。

その他の項目には、いずれの投与群においても異常は認められなかった。

尿検査；全試験動物について、投与開始時、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月及び投与終了時に採尿し、以下の項目について検鏡した。

比重、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血、ケトン体
試験期間を通じて、全て正常値の範囲内であった。

臓器重量；投与終了時に剖検した動物について以下の臓器重量を測定し、剖検時の体重から対体重比も算出した。

肝臓、脾臓、腎臓、副腎、生殖腺

125 mg/kg/day投与群の雄1例及び雌2例の肝臓において、肝臓肥大とおもわれる重量変化がみられたが、その他の所見では、いずれも検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時には全例を対象として、肉眼的病理検査を行った。

対照群及び12.5 mg/kg/day投与群では、剖検において肉眼的病理観察所見は認められなかった。

25.0 mg/kg/day投与群の雌1例では、左肺の先端葉と胸郭壁との広範囲の癒着がみられた。これは古い胸膜炎の結果であり、検体投与に関係した変化とは考えられなかった。また、同群の雌1例では、無数の灰色の斑点が両側の腎臓表面皮質にみられたが、これは壊死による結果であると考えられた。

125 mg/kg/day投与群の雄1例では、肝臓の中程度の拡張、豆粒大のう胞が右腎臓の皮質髓質結合部にみられた。また、同群の雌2例では、著しい肝

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

臓の肥大並びに腎臓の皮質層の外側に小さな灰色の壊死状の斑点が認められた。

全投与群の数例の動物には、間質に寄生虫の軽微な侵入が認められた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、結腸、膀胱、性腺、骨髄（胸骨）

対照群および投与群の動物においてみられた各種病理組織学的所見は、投与用量との相関性が薄いことから、検査した組織でみられた所見は正常の範囲内のものと考えられた。

以上の結果から、本剤を 12.5 mg/kg/day から 25.0 mg/kg/day の用量でイヌに 1 年間反復経口投与にした慢性毒性試験の結果、25.0mg/kg/day 以上の投与量では、アルカリホスファターゼの増加、肝臓肥大等がみられたため、無毒性量は 12.5mg/kg/day と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ 原体のマウスを用いた 18 ヶ月間飼料混入投与による発癌性試験 (資料 T21)

試験機関: Toxicol Laboratories (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験動物: CrI: CD-1 (ICR) BR (VAF Plus) 系マウス、
1 群雌雄各 60 匹、開始時約 28 日齢
投与時体重範囲: 雄 23~35 g、雌 18~27 g

試験期間: 18 ヶ月間 (1991 年 6 月 27 日~1993 年 1 月 20 日)
投与後 52 週時に 1 群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与方法: テトラジホン原体を 5、10、80 及び 640 ppm の濃度になるように、基礎飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって自由摂取させた。対照群には基礎飼料を摂取させた。テトラジホン原体混入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: 全動物について、死亡の有無を 1 日 2 回、一般状態および行動の変化を毎日 1 回観察した。又、試験第 27 週以降毎週 1 回全例の触診を行った。各群の死亡率を下表に示した。

性別	雄					雌				
	対照	5	10	80	640	対照	5	10	80	640
投与量 (ppm)										
試験動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
中間屠殺動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡動物数	14	15	17	18	15	16	12	10	14	10
投与終了時屠殺動物数	36	35	33*	32	35	34	38	40	36*	40

*: 10 ppm 投与群の雄 2 匹及び 80 ppm 投与群の雌 1 匹が剖検期間中に死亡した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

剖検期間中に死亡した雄 2 匹及び雌 1 匹を含めて、試験期間中に雄 81 匹及び雌 63 匹が死亡または切迫屠殺されたが、死亡率の統計学的に有意な傾向は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

一般状態では検体投与に関連した症状は観察されなかった。触診可能な腫瘤発現率及び発現時期には検体投与の影響が認められなかった。

体重変化： 各動物の体重を投与開始前に測定し、その後 16 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 回測定し、剖検時にも測定した。

各群の主な時期の平均体重および検体投与期間中の体重増加量 (g) を次表に示した。

性 別	雄					雌				
	対照	5	10	80	640	対照	5	10	80	640
投 与 量 (ppm)										
第 1 週	29	29	30	29	29	23	22	22	22	22
第 28 週	45	44	45	43	45	36	36	36	36	34
体重増加量 (1~52 週)	16	16	16	16	17	17	17	17	17	↓ 15
第 56 週	46	45	46	45	46	40	39	39	39	37
第 80 週	46	47	45	45	45	40	42	42	40	39
体重増加量 (1~80 週)	17	18	16	16	17	17	19	20	20	16

↑ ↓ : p<0.05 (t 検定)

640 ppm 投与群の雌において、極めて軽度な体重増加量の低下が約 20 週以降に認められたが、第 1 週から第 52 週の体重増加量は対照群と比べて約 12% 低く、統計学的に有意 (p<0.05) であった。試験期間全体では統計学的有意差は認められなかった。

摂 餌 量： 投与開始前に 1 週間測定し、その後 16 週間は毎週、その後は 4 週間毎に各ケージの週間摂餌量を測定した。

各群の主な時期の摂餌量、投与期間中の総摂餌量 (mg/mouse/week) および対照群に対する比率 (%) を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

性 別	雄					雌				
	投 与 量 (ppm)	対照	5	10	80	640	対照	5	10	80
第 1 週	39	41	40	40	39	39	39	36	37	36
第 28 週	34	34	33	32	32	33	34	33	33	33
第 56 週	45	43	42	44	44	37	39	37	39	37
第 80 週	41	38	44	46	40	39	6	34	33	34
投与期間合計	1318	1340	1341	1348	1318	1234	1217	1202	1220	1200
対照群に対する比率 (%)	—	101.7	101.7	102.3	100.0	—	98.6	97.4	98.9	97.2

いずれの投与群にも検体投与に伴う摂餌量の変化が認められなかった。各投与群の総摂餌量はいずれも対照群の 2% 以内で、また統計学的に有意な群間差も認められなかった。

食餌効率： 投与開始から 16 週間の体重増加量および摂餌量から食餌効率を算出した。
平均摂餌効率には群間差が認められなかった。

性 別	雄					雌				
	投 与 量 (ppm)	0	5	10	80	640	0	5	10	80
第 1~8 週	3.5	3.8	3.3	3.6	3.7	3.3	3.3	3.4	3.4	3.3
第 9~16 週	3.1	2.4	2.7	2.6	2.6	3.2	3.0	3.4	3.5	2.8
平均	3.3	3.1	3.0	3.1	3.2	3.3	3.2	3.4	3.4	3.0

検体摂取量： 各群の検体摂取量を最初の 16 週は毎週、その後は 4 週毎に摂餌量と飼料中検体濃度および平均体重から摂取量 (mg/kg/day) を算出した。

結果は次表の通りである。

投 与 量 (ppm)	5	10	80	640
雄	0.7	1.4	11.6	92.2
雌	0.8	1.7	13.3	107.8

血液学的検査： 第 52 週および投与終了時に、全生存動物から尾側静脈穿刺により血液を採取し、可能な場合には切迫屠殺動物についても剖検時に腹大静脈から採血した。全動物について赤血球数および白血球数の計数を行い、対照群および高用量群並びに切迫屠殺動物について血液塗抹標本を作成し、白血球型別百分率の測定を行った。

52 週間投与終了後および投与終了時には各群雌雄各 10 匹について、腹大静脈から採血し、以下の項目について測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、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)、白血球数、血小板数および白血球型別百分率

統計学的に有意差のみられた項目および対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

性 別	雄							
	5		10		80		640	
投与量 (ppm)	52	80	52	80	52	80	52	80
ヘモグロビン濃度					↓ 90		↓ 91	
ヘマトクリット値					↓ 94		↓ 91	
MCV								↑ 105
MCH								↑ 108
MCHC						↑ 103		↑ 103
血小板								
白血球数	↑ 164		↑ 184		↑ 193		↑ 183	
単 球								

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.05、↑⇓ : p<0.001 (t検定)

性 別	雌							
	5		10		80		640	
投与量 (ppm)	52	80	52	80	52	80	52	80
ヘモグロビン濃度								
ヘマトクリット値								
MCV								
MCH								
MCHC			↓ 99		↑ 101		↓ 99	
血小板					↓ 86			
白血球数					↑ 168		↑ 127	
単 球						↓ 50		↓ 50

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.05、↑⇓ : p<0.001 (t検定)

52 週間投与後、80 ppm および 640 ppm 投与群の雄におけるヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下、10、80 および 640 ppm 投与群の雌における平均赤血球血色素濃度の低下 (p<0.05) が認められたが、同時期の全投与群の雄および 80 及び 640 ppm 投与群雌の白血球数は対照群と較べて増加していた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

投与終了時に 640 ppm 投与群雄の MCV、MCH および MCHC に統計学的有意差が認められた。80 ppm 投与群雄における平均赤血球血色素濃度も同様に増加していたが、赤血球数やヘモグロビン濃度に変化は認められず、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

臓器重量： 52 週間投与終了後および投与終了時、雌雄各 10 例の以下の臓器について、その重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心、腎、肝、卵巣、下垂体、脾、精巣および前立腺

統計学的に有意差の認められた臓器および対照群に対する変動率 (%) を次表に示した。

性別		雄							
投与量 (ppm)		5		10		80		640	
検査時期 (週)		52	80	52	80	52	80	52	80
心	絶対重量								
	相対重量								
肝	絶対重量								↑ 161
	相対重量							↑ 111	↑ 164
下垂体	絶対重量								
腎	相対重量								

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.05、↑⇓ : p<0.001 (t 検定)

性別		雌							
投与量 (ppm)		5		10		80		640	
検査時期 (週)		52	80	52	80	52	80	52	80
心	絶対重量								↓ 78
	相対重量		↓ 83		↓ 81		↓ 81		↓ 79
肝	絶対重量								↑ 125
	相対重量							↑ 127	↑ 122
下垂体	絶対重量						↓ 67		↓ 67
腎	相対重量		↓ 87		↓ 85		↓ 82		↓ 82

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.05、↑⇓ : p<0.001 (t 検定)

52 週間投与後、640 ppm 投与群雄および 80 ppm 並びに 640 ppm 投与群雌で肝絶対重量および相対重量の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与群雌で心臓の統計学的に有意な低下が認められたが、対照群の値が高かったためであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

投与終了時では 640 ppm 投与群雄において、同様に肝絶対および相対重量の約 60% 及ぶ増加 ($p < 0.05$) が認められ、同群雌では絶対重量の 13% の増加 (統計学的有意差なし) および相対重量の 22% の増加 ($p < 0.01$) が認められた。

検体投与群の雌において認められた腎絶対重量の低下は、対照群の値が僅かに高いためであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全動物について、以下の臓器を摘出し、等張緩衝ホルマリン液中に保存した (眼球は Davidson 液中に保存した)。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球 (含視神経)、大腿骨 (含骨髓)、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、肺 (含気管支)、乳腺 (雌のみ)、腸間膜リンパ節、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髓、脾、胸骨、胃、下顎リンパ節、精嚢、精巣、胸腺、気管、舌、甲状腺 (含上皮小体)、膀胱、子宮、膣、異常部位、腫瘍および腫瘍

対照群および高用量群全例の全臓器組織、全ての切迫屠殺動物および死亡動物の全臓器組織、全動物の異常部位、全動物の腫瘍および腫瘍と思われる腫瘍、全動物の肺、肝、腎、脾、甲状腺および骨髓を対象として、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色後、鏡検した。

腫瘍性病変

主群において観察された腫瘍性病変を別表に示すとともに、腫瘍発現数を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

性 別		雄				
投 与 量 (ppm)		対照	5	10	80	640
対 象 動 物 数		50	50	50	50	50
腫瘍発現 動物数	良性腫瘍	19	20	20	19	13
	悪性腫瘍	10	12	9	4	16
	合 計	29	32	29	23	29

性 別		雌				
投 与 量 (ppm)		対照	5	10	80	640
対 象 動 物 数		50	50	50	50	50
腫瘍発現 動物数	良性腫瘍	12	3	5	5	6
	悪性腫瘍	9	16	9	12	9
	合 計	19	19	14	17	15

640 ppm 投与群の雄において肝細胞癌発現率の増加が認められた（用量相関検定 $p < 0.001$ ）。肝細胞癌発現率の一対比検定（Williams' test）では統計学的有意差が認められず、複数の肝細胞腺腫の認められた動物の発現率および良性または悪性の肝細胞腫瘍の認められた動物の発現率は、いずれの投与群も同様であった。

その他に腫瘍性病変の有意な群間差が認められず、普通、認められない腫瘍であると判断された病変もなかった。腫瘍発現率および腫瘍の種類は同系マウスにおいて通常認められる範囲であった。

申請者注）腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の統計検定は全動物を対象に実施し、死亡時期毎の統計検定は実施していない。統計学的手法は Peto ら（1980年）の方法を基本とし、発現率の低い場合には直接確率計算法を適用した。特定の群と対照群の発現率の一対比比較を行い、群間変動並びに生存率の群間差を説明するための用量相関性についても考慮した。その際、その所見が死因となったか否か、及び各群のサンプリング条件の差異も考慮した。

非腫瘍性病変

観察された非腫瘍性病変を別表に示すとともに、雌雄の肝および雌の肺に認められた検体投与に関連した変化を以下に示す。

肺において、640 ppm 投与群雄 38 匹および雌 34 匹に軽度～重度の小葉周囲肝細胞の肥大が認められた。雄の半数において、混濁腫張、空砲化、核濃縮およびアポトーシスとともに、小葉中心部肝細胞の退行性変性および壊死が認められた。

この変化は一対比検定（Williams' test）および用量相関性のいずれにおい

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

でも統計学的に高い水準で、有意であった ($p < 0.001$)。同様の変化が 80 ppm 投与群雄 1 匹にも認められたが、他の動物には認められなかった。

640 ppm 投与群雄における好酸性変性およびクリアー細胞巣発現率の高い水準での統計学的有意差が認められた (両所見の用量相関性 $p < 0.001$)。

肺においては、640 ppm 投与群雌雄において高い割合で肺泡マクロファージ集簇巣が認められた。雌雄ともこの変化には用量相関性が認められ、雌では一対比検定 (Williams' test) でも有意であった ($p < 0.05$)。雄において、限局性間質肺炎発現率の軽度な増加傾向が認められた (用量相関検定 $p < 0.05$)。しかし、これは主に 5 および 10 ppm 投与群雄における発現率が低かったためであり、また、全てが軽微～軽度な所見であったので、毒性学的有意性がないものと考えられた。

以上の結果から、マウスを用いたテトラジホン原体の 80 週間飼料混入投与による発癌性試験では、640 ppm 投与群雌における体重増加量の軽度な低下、雌雄における肝絶対および相対重量の著しい増加、小葉周囲肝細胞肥大および肺における肺泡マクロファージ集簇巣発現率の増加および 80 ppm 投与群では 52 週間投与後に屠殺した雌における軽度な肝重量の増加および雄 1 匹に小葉周囲肝細胞の肥大が認められたことから、雌雄とも無毒性量は 10 ppm (雄 1.4mg/kg/day、雌 1.7 mg/kg/day) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

腫瘍性病変一覧表(1)

	臓器 / 組織	雄					雌						
		対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm		
死亡例	検索対象動物数		5	8	10	13	9	9	6	3	9	5	
	肝	肝細胞腺腫 B			2	1	1						
		肝細胞癌 M					1						
	肺	肺腺腫 B		1	3	3		2	1				
		肺腺癌 M	1				1		1	1	1	1	
	皮膚	扁平上皮乳頭腫 B		1									
	陰茎	扁平上皮乳頭腫 B			1								
	腹腔	肉腫 M		1									
	脊髓	骨腫 B										1	
	子宮	平滑筋腫 B							1				
	胸腔	骨肉腫 M										1	
	造血組織	悪性リンパ腫 M		1	1		1	5	2	1	2	1	
組織球肉腫 M			1							1			
切迫屠殺例	検索対象動物数		9	7	9	5	6	7	6	7	6	5	
	副腎	褐色細胞腫 B		1									
	脳	悪性星細胞腫 M		1									
	胆嚢	胆管癌 M									1		
		肝	血管肉腫 M	1									
			肝細胞腺腫 B	1	1		1						
	肝	肝細胞癌 M			1		1						
		肺	肺腺腫 B	1		1		1		1	1		
	肺腺癌 M										1		
	皮膚	肉腫 M	2	3	3	2	1		1				
	後肢	骨肉腫 M	1										
	ハーダー腺	腺腫 B			1	1							
	乳腺	乳腺棘細胞腫 M							2		2		
		乳腺腺癌 M								1			
	卵巣	嚢胞腺腫 B									1		
	下垂体	腺腫 B						1					
	唾液腺	腺癌 M						1					
	子宮	基底肉腫 M										1	
		平滑筋腫 B						1				1	
造血組織	悪性リンパ腫 M	1				1		1	2	1	1		
	顆粒球性白血病 M			1									

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

※肝についてのみ、Fisher 検定を実施 (申請者が実施)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

腫瘍性病変一覧表(2)

	臓器 / 組織		雄					雌				
			対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm
第 8 週 計 画 屠 殺 例	検索対象動物数		36	35	31	32	35	34	38	40	35	40
	副腎	皮質腺腫 B	1									
	胆嚢	乳頭腺腫 B					1					
	肝	肝細胞腺腫 B	11	10	9	11	14	1				1
		肝細胞癌 M	3	2			6					
	肺	肉腫 M				1						
		肺腺腫 B	8	7	9	10	4	6	3	5	4	3
		肺腺癌 M	1						1		1	
	皮膚	脂肪腫 B	3	3	2	2	2	1				
		線維腫 B	1	1								
		扁平上皮乳頭腫 B					1					
		皮脂腺上乳頭腫 B	1									
	精巣	肉腫 M		4	2	1	3				1	
		精巣網膜腺腫 B	1									
	腹腔	間質細胞腺腫 B	1	1	1		1					
		肉腫 M							1			
	尾	神経線維腫 B	1									1
	ハーダー腺	腺腫 B		1	1					1		
	肛門腺	線維腫 B					1					
	乳腺	乳腺線維腺腫 B										1
		乳腺棘細胞腫 M							1	1		
		乳腺腺癌 M									1	1
	卵巢	嚢胞腺腫 B						1		1	1	
		黄体腫 B						1				
		莢膜腫 B						1				
	睪	睪島細胞腺腫 B							1			
下垂体	腺腫 B						1					
胸腺	胸腺腫 M							1				
子宮	血管腫 B									1		
	平滑筋腫 B						1	1			1	
	平滑筋肉腫 M							1				
	子宮内膜腺癌 M							1		1		
子宮頸	平滑筋腫 B							1				
造血組織	悪性リンパ腫 M			1		1	1	3	2		3	
	組織球肉腫 M						2		1		1	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

※肝についてのみ、Fisher 検定を実施 (申請者が実施)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(1)

臓器 / 組織	雄					雌					
	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
検索対象動物数	5	8	10	13	9	9	6	3	9	5	
副腎	被膜下細胞過形成	2		3	2	3	5	3	2	6	2
	アミロイド沈着	2	1	1	3	2	2	1			
	肥大細胞巣		1		2						
	皮質髄質接合部セロイド色素沈着			1			2			2	1
	髄外造血						1				
大動脈	石灰化							1			
盲腸	アミロイド沈着				2	2					
結腸	アミロイド沈着					1					
十二指腸	アミロイド沈着				1	2	1				
回腸	アミロイド沈着	1			3	2	1			1	
空腸	アミロイド沈着	1	1	1	1	2					
精巣上体	精子減少/欠如	1	1	2	2						
	精子肉芽				1						
	限局性慢性炎症			1							
	附属組織慢性炎症		1								
眼球	片側性網膜変性					1					
	片側性カタラクト					1		1			
大腿骨骨髓	過形成	1	3	1	1	2		1	1		
大腿骨	強直症				1						
胆嚢	嚢胞様拡張				1	2			1	1	
心	慢性心筋炎	1	1		2	2					
	動脈炎				1						
	アミロイド沈着	2	1		2	2	1	1			
	心房血栓	1		1	1	1	1	2		1	
腎	慢性腎症		2		2	1	4	2		2	2
	アミロイド沈着	2	1		3	2	2	1			
	乳頭/髄質結石		1	1	2				1	1	
	皮質石灰化	1	3	2	2	2	1	1	1		
	皮質梗塞/嚢痕		1	2	4	1				1	1
	腎盂腎炎			1							
	水腎症		1	2	3	3					
	皮質嚢胞	1	3		3		2	1			1
肝	微小炎症巣	1	2			1	1	1	1		1
	小葉周囲肝細胞肥大					3					2
	アミロイド沈着	2	1			1	1	1			
	骨外造血		1					1			
	肝小葉周囲脂肪空胞化		1	3	3	1	1		1		
	び慢性空胞化	1									
	限局性壊死			1			2	1	1	1	
	好塩基変性巣			2		1					
小葉中心部空胞変性							1				

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(2)

臓器 / 組織	雄					雌				
	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm
検索対象動物数	5	8	10	13	9	9	6	3	9	5
肺	肺胞マクロファージ集積		1			2	2	1		1
	限局性間質肺炎					1	1			
	脈管周囲単核細胞浸潤				1	1	1			
	出血 / うっ血	2	2	5	2	3	3	1		2
	限局性急性肺炎			1						
	限局性胸膜炎				1			1	1	1
	肉芽性肺炎	1	1		1	1	1	1		1
	アミロイド沈着	1	1			1		1		
	限局性石灰化						1			
下顎骨 リンパ節	肺胞水腫				1					
	アミロイド沈着		1			1				1
腸間膜 リンパ節	赤血球貧食				1					
	赤血球貧食	2	1	1	3	3	3	1		1
	反応性過形成			1		1				
膵	アミロイド沈着	2	1		2	2	1			
	嚢胞								1	
上皮小体	アミロイド沈着	1					1			
	急性炎症					2				
前立腺	急性炎症	1	2	1		1				
	限局性単核細胞浸潤	2	1	1		1				
唾液腺	腹膜癒着		1			1				
	脈管周囲単核細胞浸潤		2	3	2	1	3	2		1
精囊	アミロイド沈着					1	1	1		
	分泌生拡張	1	5	7	6	5				
	限局性単核細胞浸潤			1		1				
脊髄	腹膜癒着	1	1							
	膿瘍	1								
皮膚	椎間板ヘルニア	1		1						
	潰瘍性皮膚炎	1		2	3	3		1		
	限局性上皮過形成	2		2	3	4				
	限局性痲皮形成	2	1		1	1				
	皮下炎症							1		
	限局性角質亢進	1								
	限局性付属器萎縮	2	1	1	1					1
	皮下浮腫			1						
卵巣	アミロイド沈着	1								
	濾胞嚢胞						8	3	2	5
	卵巣嚢拡張						2	1		
	アミロイド沈着						2	1		
腺胃	血様嚢胞						1			
	過形成性胃炎					1	1	1		
	アミロイド沈着					1	1			
	粘膜下限局性炎症			1			1			1
前胃	限局性扁平上皮化生			1						
	異所性石灰化						2	1	1	1
脾	アミロイド沈着						1			
	髓外造血	1	6	1	5	3	1	1		2
	ヘモジデリン沈着								1	
	アミロイド沈着	1	1		1	1	1			

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(3)

	臓器 / 組織	雄					雌					
		対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
死亡例	検索対象動物数	5	8	10	13	9	9	6	3	9	5	
	精巣	片側性精細管上皮変性	1	2	3	1						
		両側性精細管上皮変性	1		1	1	1					
		アミロイド沈着	1	1			1					
		異所性石灰化	2	3	4	1	2					
		精液瘤		1	1		1					
	子宮	子宮内膜囊胞様過形成						4	2	2	1	
		腺筋症						1				
		アミロイド沈着							2			
		子宮炎								1	1	
		動脈炎						1			1	
	子宮内膜基底ポリープ										2	
	胸腺	嚢胞	1			1						
		リンパ組織過形成						1	1		2	1
		アミロイド沈着							3		1	
		付属器慢性炎症			2				1		1	
		うっ血						2				
	甲状腺	アミロイド沈着	1	1		2	1	2	1			
		濾胞嚢胞		1								
	舌	アミロイド沈着		1			1	1				
腔	異物 / 炎症									1		
膀胱	凝固精液			1								
	拡張	3	4	6	5	6						
	慢性膀胱炎	2										
	急性膀胱炎	1				1						
	癒着					1						
	限局性出血					1						
迫切例	検索対象動物数	9	7	9	5	6	7	6	7	6	5	
	副腎	被膜下細胞過形成		1	3	1	1	5	4	3	4	4
		アミロイド沈着		2	1		2		1	1	2	1
		肥大細胞巣		1			1					
		皮質髄質接合部セロイド色素沈着				1		2	1	5	3	4
		不随性皮質結節							1	1		
		髄質過形成		1				1				
	髄外造血						1					
	大動脈	石灰化					1					
	盲腸	アミロイド沈着			1		2	1			1	
		粘膜下浮腫	1		3			1				
	結腸	アミロイド沈着			1	1	2					
	十二指腸	アミロイド沈着			1	1	2			1		
	回腸	アミロイド沈着	1	3	4	3	2	4	2		2	1
	空腸	アミロイド沈着		1	1		2		1		1	
	精巣上体	精子減少 / 欠如	2									
		限局性慢性炎症				1						
		限局性単核細胞浸潤		1	1							
	眼球	片側性カタラクト							2			1
		慢性角膜炎			1	1		1				1
前房蓄膿							1					
大腿骨骨髓	過形成	4	3	1	2	2	2	2		1		

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(4)

臓器 / 組織	雄					雌					
	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
検索対象動物数	9	7	9	5	6	7	6	7	6	5	
大腿骨	強直症	1	1		1						
	関節炎			1					1		
胆嚢	嚢胞様拡張	2	1		2	3	1		1	2	
心	慢性心筋炎		1	2	1		1				
	動脈炎				1		1		1	1	
	アミロイド沈着		2	1	1	2				2	
	心房血栓			1	2	2					
腎	慢性腎症	3	1	2	1	1	3		2	1	2
	アミロイド沈着		2	2	2	2		1	1	2	1
	乳頭/髓質結石	3	3	5		1	1		2	2	
	皮質石灰化	2		2	1	2				1	
	皮質梗塞/瘢痕	3	1		2		2			2	
	尿細管内褐色色素沈着			1		1				1	
	腎盂腎炎				1					2	
	水腎症	2	1	1					1		
	皮質嚢胞		1	1	1	2					1
	限局性血管石灰化					1					
肝	微小炎症巣	5	4	3	1	3	4	2	4	3	1
	小葉周囲肝細胞肥大					4					5
	小葉周囲肝細胞変数/壊死					1					
	び慢性肥大及び変性	1	1	1	1						
	アミロイド沈着	1	1	1	1	3					2
	骨外造血	1	2	3	2	1	2	3	3	2	
	肝小葉周囲脂肪空胞化	2	1	2		1	1	2	3		
	び慢性空胞化						2				
	限局性壊死	1		1				2	1		
	好酸性変性巣					1					
	好塩基変性巣			1		1					
	小葉中心部空胞変性						1				
肺	肺胞マクロファージ集簇	1		1		1	2	2		1	
	限局性間質肺炎					2		1	1		1
	脈管周囲単核細胞浸潤					2	2	2	2		1
	出血/うっ血			2							
	限局性急性肺炎	1				1	1			1	
	限局性胸膜炎					1		1		2	
	肉芽性肺炎			1						1	
	アミロイド沈着					2					
	限局性石灰化					1					
	肺胞/細気管支過形成							1		1	
肺胞水腫	1						1				
下顎骨リンパ節	アミロイド沈着			1		1					
	赤血球貧食							1		1	
腸間膜リンパ節	赤血球貧食			2	1	3		1	1		
	反応性過形成	1								1	
	アミロイド沈着	1	3	1	2	2	2			1	
	嚢胞浮腫					1	1				
食道	アミロイド沈着		1								1
	動脈炎										1

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(5)

	臓器 / 組織	雄					雌					
		対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
	検索対象動物数	9	7	9	5	6	7	6	7	6	5	
切 迫 層 殺 例	膵	アミロイド沈着			1	1	1					
		導管周囲炎							1			
		外分泌組織脂肪化								1		
	上皮小体	アミロイド沈着			1		1			1		
	下垂体	下垂体嚢胞					1		2			
		限局性単核細胞浸潤									1	
	前立腺	急性炎症	1		1		1					
		腹膜癒着	1		1							
		アミロイド沈着					1					
	唾液腺	脈管周囲単核細胞浸潤		2	2		1	5	2	3	1	1
		アミロイド沈着			1		1				1	
		腺炎									2	
	坐骨神経	軸索変性			1							
	精囊	分泌生拡張	9	5	8	1	5					
		慢性炎症			2							
		腹膜癒着			1							
	脊髓	椎間板ヘルニア		1								
		動脈炎						1				
		限局性単核細胞浸潤								1		
	直腸	アミロイド沈着				1						
皮膚	潰瘍性皮膚炎	2	1	2	3	2	1	2	1			
	限局性上皮過形成	2	4	3		3	1	1				
	限局性慢性皮膚炎	1		2		1		1				
	皮下線維症							1				
	限局性痲皮形成		3	1								
	皮下炎症	1					1					
	限局性角質亢進					1						
	限局性付属器萎縮	1	1	5	2	4	1					
	皮下浮腫	1		1	1	1	1					
アミロイド沈着					2							
乳腺	腺房発育									1		
卵巢	濾胞嚢胞						5	4	3	3	4	
	卵巢嚢拡張						2		1	2	1	
	アミロイド沈着									1	1	
	血様嚢胞							1	1			
腺胃	過形成性胃炎	2		3	1	3		1	1	1		
	アミロイド沈着	1			1	2				1		
	粘膜下限局性炎症									1		
	粘膜ヘルニア							1				
	限局性扁平上皮化生										1	
	限局性粘膜炎症					1						
	異所性石灰化							1			1	
前胃	び慢性角化亢進							1		1		
	粘膜下浮腫					1	1					
	限局性粘膜下炎症					1						
	アミロイド沈着				1	2						

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(6)

	臓器 / 組織	雄					雌					
		対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
切迫屠殺例	検索対象動物数	9	7	9	5	6	7	6	7	6	5	
	脾	髄外造血	7	4	5	5	3	3	5	5	4	3
		ヘモジデリン沈着				1		1		2		1
		リンパ濾胞過形成					1					
		アミロイド沈着			1	1	2				1	
	精巣	片側性精細管上皮変性	3	2			1					
		両側性精細管上皮変性	1	1	1		2					
		アミロイド沈着		1	1							
		異所性石灰化	2	2								
		精液瘤	1									
		限局性間質細胞過形成	1									
	子宮	子宮内膜嚢胞様過形成						2	4	4	5	1
		粘膜下周期性浮腫										1
		腺筋症							1	2		1
		アミロイド沈着									1	
		動脈炎						1		1		1
		子宮内膜基底ポリープ								1	1	
	胸腺	嚢胞	1				1					
		リンパ組織過形成					1	3	3	4	1	
アミロイド沈着										1		
付属器慢性炎症						1		1	2			
甲状腺	アミロイド沈着		1	1		2				2		
舌	アミロイド沈着			1		2				1		
腔	異物 / 炎症						1				1	
	動脈炎								1		1	
膀胱	凝固精液	1	2									
	拡張	5	3	1	2	2						
	急性膀胱炎			2	1					1		
第80週計画屠殺例	検索対象動物数	36	35	31	32	35	34	38	40	35	40	
	副腎	被膜下細胞過形成	17	1		1	13	29	1	1	1	36
		アミロイド沈着	9	1			7	5				6
		肥大細胞巣	5				2					
		皮質髄質接合部セロイド色素沈着	2				2	18	1			13
		不随性皮質結節	1					1				1
		限局性皮質過形成					1					
		髓質過形成	2			1	1					1
		髄外造血						1				1
	脳	血管周囲炎症細胞浸潤										1
	盲腸	アミロイド沈着	5			1	5	4				4
		粘膜下浮腫	1				2	1				
		バイエル氏板反応性化形成					1					
	結腸	アミロイド沈着	4				4	2				4
	十二指腸	アミロイド沈着	10				5	5				5
		上皮過形成										1
	回腸	アミロイド沈着	17		2		9	11			1	9
	空腸	アミロイド沈着	8	1			7	6				7

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(7)

	臓器 / 組織	雄					雌					
		対照	5ppm	10ppm	80ppm	640ppm	対照	5ppm	10ppm	80ppm	640ppm	
第 8 週 計 画 屠 殺 例	検索対象動物数	36	35	31	32	35	34	38	40	35	40	
	精巣上体	精子減少 / 欠如	6		2	2	4					
		精子肉芽	1				1					
		限局性慢性炎症					1					
		限局性単核細胞浸潤					2					
		附属組織慢性炎症	1				1					
		梗塞					1					
	眼 球	片側性網膜変性			1		2					1
		片側性カタラクト			1		1					1
		慢性角膜炎			1			1				1
		両側性網膜変性										1
		前房蓄膿										1
	大腿骨 骨 髄	過形成	2	2	1	4	5	1	3	5	5	1
		単核細胞巢						2	2	2		1
	大腿骨	強直症	2				3					
		関節炎			1							1
		異所性石灰化						2				1
	胆 嚢	嚢胞様拡張	5	5	5	2	8	11	15	10	15	14
	心	慢性心筋炎	1	1	1		4	1				
		動脈炎	3				1					
アミロイド沈着		10				6	3				4	
心房血栓		1				1						
腎	慢性腎症	18	21	12	12	19	11	7	9	13	14	
	アミロイド沈着	14	4	8	12	9	5	6	6	2	7	
	乳頭 / 髓質結石	5	4	4	3	5	2	4	1	2	5	
	皮質石灰化	6	5	2	4	4						
	皮質梗塞 / 瘢痕	6	7	7	6	5	7	16	8	6	6	
	尿細管内褐色色素沈着			1		1	1		1		2	
	腎盂腎炎				1	2						
	水腎症	5	5	2	4	8	1	1				
肝	皮質嚢胞	8	8	5	4	5	7	3	6	5	7	
	微小炎症巣	29	29	25	26	26	28	31	30	23	27	
	小葉周囲肝細胞肥大				1	31					27	
	小葉周囲肝細胞変数 / 壊死	1			1	18						
	び慢性肥大及び変性	4	3	5	3	2						
	アミロイド沈着	7	3	3	5	4	3	4	1	2	5	
	骨外造血	2		1	1	1				3		
	肝小葉周囲脂肪空胞化	23	21	19	13	14	1	3	4	3	2	
	び慢性空胞化			1	1	1	4	2	3	3	4	
	限局性壊死		1	1		1	1	4	2	1	1	
	限局性毛細血管拡張	1				2						
	脂肪変性巣	1	3		1	2						
	好酸性変性巣		2	2		6				1		
	クリアー細胞巣	2	3	2	2	12						
好塩基変性巣	3	3	5	4	5				1	1		
小葉中心部空胞変性						8	9	7	7	8		

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(8)

	臓器 / 組織	雄					雌					
		対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
第 8 週 計 画 層 殺 例	検索対象動物数	36	35	31	32	35	34	38	40	35	40	
	腸間膜 リンパ節	赤血球貧食	13	5	4	5	16	4	4	1	3	9
		反応性過形成					1				1	1
		アミロイド沈着	11			2	8	2	1			3
		嚢胞 浮腫				1				1		1
	食道	アミロイド沈着	1				2					
		限局性粘膜下炎症						2				1
	視神経	軸索変性					1					
		限局性神経膠症					1					
		脈管周囲単核細胞浸潤					1					
	睪	アミロイド沈着	2									
		限局性単核細胞浸潤					2					1
		導管周囲炎					1		1			
		外分泌組織脂肪化					1		1			1
		限局性ラ氏島細胞過形成	1									1
	上皮小体	アミロイド沈着	4				3	2				5
	下垂体	下垂体嚢胞					4	2				1
		限局性単核細胞浸潤										1
	前立腺	急性炎症					1					
		限局性単核細胞浸潤	3		2		4					
	唾液腺	脈管周囲単核細胞浸潤	11				8	15	1	2		18
		アミロイド沈着	4				2	2		1		3
坐骨神経	軸索変性	2				1	3				2	
精囊	分泌生拡張	32	30	21	21	32						
	慢性炎症	4	1	4		4						
	限局性単核細胞浸潤		1		1	2						
	腹膜癒着			2		2						
	膿瘍					1						
脊髓	椎間板ヘルニア	1				1					1	
	動脈炎					1						
	限局性単核細胞浸潤										1	
	線維性骨形成異常										1	
肺	肺胞マクロファージ集簇	7	1	4	5	8	7	7	5	6	22	
	限局性間質肺炎	9	9	6	6	9	4	7	9	6	10	
	脈管周囲単核細胞浸潤	8	7	8	9	7	9	12	13	10	13	
	出血 / うっ血	6	5	1	1	5	1	1	1	2		
	限局性胸膜炎			2	1	1	4	4	3	2	1	
	肉芽性肺炎	1				1						
	アミロイド沈着	4	2	1	1	4						
	肺胞 / 細気管支過形成	1	1		1					2	1	
肺胞水腫	1	2	1		1							
下顎骨 リンパ節	アミロイド沈着	1				1						
	赤血球貧食		1									

※全動物を対象とした統計処理 (Peto らの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(9)

	臓器 / 組織	雄					雌					
		対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	
第 8 週 画 層 殺 例	検索対象動物数	36	35	31	32	35	34	38	40	35	40	
	直腸										1	
	皮膚	アミロイド沈着	1									
		潰瘍性皮膚炎	5	6	4	9	3					
		限局性上皮過形成	20	15	10	11	15	1		3	2	
		限局性慢性皮膚炎	10	2	3	1	4				1	1
		皮下膿胞				1	1					
		皮下線維症	2	3		1	3					
		限局性痂皮形成	7	8	6	5	6			1	1	
		皮膚コラーゲン症	1				1					
		皮下炎症	1				1	1				
		限局性角質亢進	1					1				
		限局性付属器萎縮	6	6	6	6	8	2	3	2	1	
皮下浮腫	1				1							
アミロイド沈着	2			2								
異所性外骨症					1							
卵巣	濾胞嚢胞						27	27	30	25	29	
	卵巣嚢拡張						1	3	3	5	8	
	アミロイド沈着						3	4	6	2	2	
	血様嚢胞						5	1	3	3		
	間質性細胞過形成						1	1			2	
腺胃	過形成性胃炎	13	9	2	11	11	3	6	6	6	9	
	アミロイド沈着	2		1		2	4	1			5	
	粘膜下限局性炎症				4		2				4	
	粘膜下浮腫					1	1					
	粘膜ヘルニア		1		1					1	1	
	限局性扁平上皮化生										2	
	上皮細胞内赤色素沈着										3	
異所性石灰化						4		1	2			
前胃	び慢性角化亢進	1			1	1	1	7		4		
	限局性上皮過形成	1				1						
	粘膜下浮腫					1	1					
	アミロイド沈着	1			1	3	1				1	
脾	髓外造血	16	14	16	15	18	15	18	16	12	19	
	ヘモジデリン沈着						2	1	2			
	リンパ濾胞過形成	1				1	1	2	1		1	
	アミロイド沈着	5	4		4	2	2	4	1		4	
	限局性血管拡張					1						
胸骨	外骨症					1						
精巣	片側性精細管上皮変性	10	1	7	1	9						
	両側性精細管上皮変性	4		1	3	8						
	アミロイド沈着	4				2						
	異所性石灰化	8		5	4	9						
	動脈炎					2						
	精液瘤	3			1	2						
	梗塞					1						
	び慢性間質細胞過形成					1						
限局性間質細胞過形成					3							

※全動物を対象とした統計処理 (Peto らの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

主な非腫瘍性病変一覧表(10)

臓器 / 組織	雄					雌				
	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	対照	5 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm
検索対象動物数	36	35	31	32	35	34	38	40	35	40
子宮	子宮内膜嚢胞様過形成					27	18	20	18	25
	粘膜下周期性浮腫					1				4
	腺筋症					8	2	2	4	7
	アミロイド沈着									1
	限局性うっ血									1
	子宮炎							1		
	限局性扁平上皮化生									2
	限局性マクロファージ色素沈着									2
	動脈炎					1				
	限局性脱落膜反応					1				2
子宮内膜基底ポリープ					2	5	3	1	4	
胸腺	嚢胞	2	1			6				
	リンパ組織過形成	4				6	21	5	12	13
	アミロイド沈着	1				1				
	付属器慢性炎症									1
	うっ血						2	1	6	2
甲状腺	アミロイド沈着	11	3	5	7	6	5	4	3	2
	濾胞嚢胞	2	3	2	4	3		1		2
舌	アミロイド沈着	2				4	1			1
気管	動脈炎									1
膈	異物 / 炎症									2
膀胱	凝固精液	5	12	8	11	6				
	拡張	15	5	8	9	13				
	慢性膀胱炎			1	1	1				
	急性膀胱炎			1						
	限局性炎症									1

※全動物を対象とした統計処理 (Petoらの方法) は実施しているが、死亡時期別の統計処理は未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ ラットを用いた2年間飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験 (資料 T22)

試験機関: Toxicol Laboratories (英国)
[GLP 対応]
報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

試験動物: CrI; CD(SD)BR系ラット、
発癌性試験群; 1群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群; 1群雌雄各 20 匹 (但し、
対照群は雌雄各 40 匹)、開始時約 21~24 日齢、体重範囲; 雄 134~261 g、
雌 114~193 g
慢性毒性試験群については、投与 52 週および 78 週に対照群雌雄各 20 匹、
投与群雌雄各 10 匹を屠殺した。

試験期間: 24 ヶ月間 (1989 年 6 月 14 日~1991 年 7 月 1 日)

投与方法: 検体を 0、15、30、300、3000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわた
って随時摂取させた。検体を混入した試験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は毎日観察した。

検体投与に関連のある症状は認められなかった。また、触診による腫瘤検査
で検体の影響は認められなかった。

下表に試験終了時の死亡率を示す。

投与量 (ppm)		0	15	30	300	3000
死亡率 (%)	雄	42	28	56	54	44
	雌	42	44	48	40	44

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

検体の生存期間に及ぼす影響は認められなかった。また、投与群では、死亡開始時期、死亡分布、生存率に検体投与の影響がなかった。

体重変化： 投与開始時、その後 16 週目まで週 1 回、その後は 4 週ごとに全生存動物の体重を測定した。

3000 ppm 群の雌では、104 週に体重増加量は 28%減少した。その他の投与群の群平均体重は対照群と比べて軽度の減少（6～12%）を示したが、用量相関性はなく、統計学的有意差も認められなかった。

摂餌量および食餌効率；摂餌量は投与開始から 16 週間は週 1 回、その後は 4 週ごとに 1 回測定した。食餌効率は投与 16 週間について週ごとに計算した。下表に示す。

測定週	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
1～4 週	23.42	23.3	23.85	23.04	22.64	14.52	14.17	14.04	13.87	13.54
5～8 週	13.11	13.15	13.27	12.84	12.79	7.05	6.66	6.48	6.20	5.48
9～12 週	7.98	8.42	8.44	8.38	8.29	4.04	4.31	4.21	4.05	3.49
13～16 週	5.10	4.92	5.03	5.07	4.56	3.08	3.43	3.07	2.99	2.56
全期間	12.43	12.48	12.72	12.33	12.12	7.33	7.13	7.05	7.00	6.43

検体の摂餌量に及ぼす影響は認められなかった。食餌効率は、対照群と比較して、3000 ppm 群の雌で 12～14%減少した。その他の投与群の雌および全投与群の雄の食餌効率は対照群より軽度であった（対照群の 8%の範囲内）。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、次のとおりであった。

投与量 (ppm)		0	15	30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	0.70	1.39	14.12	144.01
	雌	0	0.84	1.62	17.36	181.11

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

血液学的検査；投与 26、52、78 および 104 週に各群雌雄各 5 匹ずつを対象として、一夜絶食後眼窩後静脈叢から採血し、下記の項目について測定した。

ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数、血小板数、白血球百分率および網赤血球数

次表に統計学的有意差の認められた検査項目及び対照群に対する変動率 (%) を示す。

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量	15 ppm	30 ppm	300 ppm	3000 ppm	15 ppm	30 ppm	300 ppm
26 週	赤血球数			↓ 94	↓ 98			↓ 97	↓ 95
	ヘモグロビン濃度								↓ 94
	ヘマトクリット値			↓ 95	↓ 97			↓ 97	↓ 93
	MCV								↓ 98
	MCH			↑ 104	↑ 102				
	MCHC	↑ 102	↑ 103	↑ 104	↑ 103			↑ 101	↑ 101
	白血球数						↓ 79	↓ 79	↓ 75
	リンパ球比率						↓ 92	↓ 96	↓ 96
52 週	赤血球数								↓ 94
	ヘモグロビン濃度								↓ 93
	MCV								↓ 97
	MCHC		↑ 103	↑ 104	↑ 103				
	白血球数		↓ 79	↓ 86	↓ 79				
78 週	赤血球数				↑ 106				↓ 93
	MCV			↓ 94	↓ 93				↓ 92
	MCHC	↑ 102	↑ 103	↑ 104	↑ 102	↑ 102	↑ 105	↑ 102	↑ 102
	血小板数				↑ 119				
104 週	赤血球数								
	MCV				↓ 92				
	MCHC	↑ 103	↑ 103	↑ 104	↑ 103				

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

投与に関連すると思われる平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加を伴った赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積および白血球数に統計学的有意差が認められたが、すべて正常値の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

血液生化学的検査：投与 26、52、78 および 104 週に各群雌雄各 5 匹ずつを対象として、一夜絶食後眼窩後静脈叢から採血し、下記の項目について測定した。

グルコース、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、ビリルビン、コレステロール、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチニンホスフォキナーゼ (GPK)

次表に統計学的有意差の認められた検査項目及び対照群に対する変動率 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検査 時期	性 別 投 与 量	雄				雌			
		15 ppm	30 ppm	300 ppm	3000 ppm	15 ppm	30 ppm	300 ppm	3000 ppm
26 週	グルコース						↑ 108	↑ 112	↑ 106
	AST				↓ 70		↓ 68	↓ 66	↓ 74
	CPK			↓ 88	↓ 59				
	LDH			↓ 55	↓ 36		↓ 53	↓ 60	↓ 62
	総蛋白				↑ 104		↑ 104	↑ 104	↑ 111
	A/G 比								↓ 87
	ビリルビン			↓ 60	↓ 60				
	コレステロール			↑ 119	↑ 139				↑ 143
	無機リン	↓ 89	↓ 90	↓ 90	↓ 97	↓ 90	↓ 83	↓ 83	↓ 90
	塩 素								↓ 98
52 週	尿素窒素			↑ 112	↑ 118				
	グルコース					↑ 120	↑ 113	↑ 112	↑ 105
	ALT					↓ 40	↓ 40	↓ 46	↓ 40
	AST			↑ 109	↓ 70	↓ 42	↓ 34	↓ 39	↓ 35
	LDH					↓ 64	↓ 62	↓ 60	↓ 60
	総蛋白								↑ 108
	A/G 比								↓ 86
	ビリルビン	↓ 67	↓ 67	↓ 67	↓ 67				
	コレステロール								↑ 142
	カルシウム								↑ 103
78 週	尿 素							↑ 121	↑ 128
	ALT								↓ 68
	AST							↓ 76	↓ 75
	総蛋白				↑ 105				↑ 109
	アルブミン								
	A/G 比				↓ 89				↓ 86
	ビリルビン				↓ 80				
	コレステロール								↓ 153
	カルシウム								↑ 103
	塩 素								↓ 97
104 週	ナトリウム			↓ 99	↓ 99				

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

300ppm 以下の用量群において認められた変化は、用量相関性の有無、変化の程度、病理学的所見等から偶発的な変化で毒性学的意義のない変化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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

尿検査； 血液学的検査と同時期に一夜絶食させた動物から採取した尿について、下記の項目を検査した。

尿量、色調、pH、蛋白、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

検体投与による変化は認められなかった。3000 ppm 群の雌では、着色尿の発生頻度が増加した。

次表に着色尿の発生頻度を示す。

投与量 (ppm)	雌				
	0	15	30	300	3000
26週	0/16	1/12	1/12	0/12	5/12
52週	0/16	0/12	0/12	1/12	8/12
78週	1/14	0/12	0/12	0/12	4/12
104週	0/10	0/10	0/9	1/10	4/10

眼科学的検査； 投与開始前に全動物、103 週目に対照群および最高用量の全動物の両眼を検査した。

投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量； 投与 52 および 78 週の中間屠殺動物全例および試験終了時に、対照群の雌雄各 20 例および各試験群の雌雄各 10 例の生存動物を対象として、下記の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

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）

次表に統計学的有意差の認められた検査項目及び対照群に対する変動率（%）を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量		15 ppm	30 ppm	300 ppm	3000 ppm	15 ppm	30 ppm	300 ppm	3000 ppm
52 週	体重									
	肝臓	重量				↑ 125				↑ 130
		対体重比			↑ 111	↑ 132			↑ 110	↑ 151
	甲状腺	重量				↑ 122				
		対体重比			↑ 125	↑ 125				↑ 140
	下垂体	重量								
		対体重比								↑ 150
	脳	重量								
		対体重比								↑ 117
	78 週	体重								
肝臓		重量				↑ 131		↑ 128	↑ 119	↑ 126
		対体重比			↑ 108	↑ 135		↑ 127	↑ 125	↑ 152
甲状腺		重量				↑ 141				
		対体重比				↑ 175				
心臓		重量								
		対体重比				↑ 108				
脳		重量								
		対体重比								↑ 122
104 週		体重								
	肝臓	重量				↑ 131				
		対体重比			↑ 122	↑ 137			↑ 116	↑ 133
	甲状腺	重量					↑ 135	↑ 145	↑ 140	
		対体重比						↑ 150	↑ 150	↑ 150
	脳	重量								
		対体重比			↑ 119					↑ 135
	心臓	重量								
		対体重比								↑ 120
	肺	重量								
対体重比									↑ 150	
脾臓	重量									
	対体重比							↓ 87		
卵巣	重量									
	対体重比								↑ 153	

student の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 ↑↓ : p<0.001

雄動物では、3000ppm 投与群で試験期間を通して肝重量及び対体重比に有意な上昇がみられることから、これらの変化は検体投与の影響と考えられる。また、同投与群の甲状腺重量及び対体重比に 78 週まで有意な上昇がみられ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

たが、104 週では有意差はみられなかった。その他の変化は対体重比のみの変化であり、検体投与とは関連のない変化であると考えられる。

雌動物では、3000ppm 投与群で 78 週まで肝重量及び対体重比に有意な上昇がみられ、78 週においては 30ppm 以上投与群で有意な上昇がみられたが、104 週においては、対体重比のみの変化であった。104 週の甲状腺重量に 300ppm 以下投与群で有意な上昇がみられたが、3000ppm 投与群では有意差はみられず検体投与とは関連のない偶発的な変化であると考えられる。また、その他の変化も対体重比のみの変化で、特に 3000ppm 投与群における対体重比の変化は、体重低下に起因するもので検体投与とは関係のない変化であると考えられる。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検した。

発癌性試験群において認められた主な所見を以下に示す。

検体投与に関連した剖検所見が、肝臓、肺、甲状腺、縦隔洞リンパ節、精巣、乳腺および脾臓に認められた。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
検 査 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝 臓	異常着色	7	14	12	18	23					
	小葉像明瞭	8	12	9	18	14					
	腫 脹	9	8	5	8	15					
	円 形 像	8	9	4	8	16					
	腫 大	1	2	2	4	8					
	異常部位	2			1	7			2	1	5
	腫瘤／結節						1		3		5
肺	異常着色	15	16	11	17	31	13	12	13	14	31
	異常部位	1			3	3	1	1	1	6	11
縦隔洞 リンパ節	腫 大		2	2	4	11	1	4	3	2	7
	異常部位	1	6	5	5	11	1	6	3	3	6
甲状腺	腫大／腫脹	5	5	6	4	11					
精 巢	異常着色	6	10	10	14	13					
	弛緩性硬度	14	18	21	21	24					
乳 腺	異常着色	17	13	13	12	7					
	腺 硬 度	15	11	12	12	6					

※統計処理は未実施

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、病理組織標本を作成し、検鏡した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

副腎、大動脈、脳（大脳、中脳、小脳、延髄）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、両眼（視神経を含む）、大腿骨および骨髄、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺（気管支幹を含む）、乳腺（尾側および上側、雌のみ）、下顎骨リンパ節、腸管膜リンパ節、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髓（頸部、中胸部、腰部）、脾臓、胸骨、胃、下顎リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮（子宮頸部を含む）、陰、肉眼的異常部位、血液塗抹標本

非腫瘍性病変

観察された主な非腫瘍性病変の発生率は、表1に示す。

肝臓および肺に検体投与に関連した変化が認められた所見を次表に示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	検査動物数		20	10	10	10	10	20	10	10	10	10
52週	肝臓	肝細胞過形成	1	1	1	7	10	0	0	0	8	10
		嚢胞変性	3	0	0	3	8	0	0	0	0	0
	肺	大食細胞出現	0	0	0	2	7	1	0	0	2	9
78週	肝臓	肝細胞過形成	0	0	3	8	10	0	0	0	10	10
		肝細胞空胞化	4	4	4	4	4	3	2	2	3	7
		嚢胞変性	2	1	2	1	4	0	0	0	0	0
	肺	肺泡マクロファージ	3	1	0	1	8	1	0	2	5	9
		コレステロール裂症	0	0	0	1	2	0	0	0	4	5
		肺胞上皮形成	1	1	0	0	6	0	0	1	3	6
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
104週	肝臓	肝細胞過形成	2	8	7	32	46	4	0	3	37	43
		局所性肝細胞過形	2	1	2	1	9	4	7	6*	2	12
		嚢胞変性	17	14	14	26	25	1	5	3	3	5
	肺	大食細胞出現	3	3	7	22	46	2	5	7	26	46
		コレステロール裂症	0	0	0	5	18	0	0	0	15	26
		肺胞上皮形成	0	0	0	3	7	0	0	0	6	16
		動脈石灰沈着	13	20	15	20	13	32	26	22	15	8
	縦隔洞	活性化形成	2	1	1	2	8	0	4	2	1	4
	乳腺	腺房細胞発育						44	19	24	22	35
		分泌物						34	18	19	20	29
		乳腺嚢胞						7	2	1	1	1
	卵巣	黄体欠如						10	7	8	7	20
	下垂	出血	6	5	5	11	0	14	5	6	4	1
脊髓	変性	37	5	7	8	28	19	2	2	5	8	

* 1例は、びまん性肝細胞肥大

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検体投与に関連した変化として、300 および 3000 ppm 群の雌雄では、小葉中心帯肝細胞空砲化の発生頻度および病変程度の増加、さらに、3000 ppm 群の雌雄では、肝細胞過形成の発生頻度および病変程度の増加が認められた。

また、300 及び 3000 ppm 群の雌雄では、局限性肺泡マクロファージの出現の発生頻度および病変程度の増加が認められた。

腫瘍性病変

観察されたすべての腫瘍性病変の発生率を表 2 に示す。

各群の腫瘍発現率を下表に示す。

認められたすべての良性腫瘍および悪性腫瘍は、ラットで自然発生的に通常にみられる病変であった。

検体投与による腫瘍発現率の変化はみられず、特定腫瘍の発現もみられなかった。

性 別	雄					雌				
	0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
投与量 (ppm)	0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
良性腫瘍発現動物数	42	34	33	34	34	40	36	39	33	36
悪性腫瘍発現動物数	5	8	9	10	10	5	10	5	5	9

以上のように、テトラジホン投与の影響としては、3000 ppm 投与群雌で体重増加量の減少および食餌効率の低下がみられ、血液生化学的検査においてはコレステロールおよび総蛋白の上昇が認められた。また、着色尿の発生頻度の増加が認められた。病理組織学的検査においては、肝臓および甲状腺重量が増加が観察された。

したがって、テトラジホンをラットに 104 週間にわたり混餌投与した場合の無毒性量は 300 ppm (雄 ; 14.12 mg/kg/day、雌 ; 17.36 mg/kg/day) であり、催腫瘍性はないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (1)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓 器	所見 / 検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10	
52 週 (中 間 層 殺)	骨 髄	う っ 血						2				1	
	結 腸	拡 張						5				1	
	心 臓	心 筋 線 維 化	5				2						
	腎 臓		上 皮 過 形 成	1					2			2	1
			水 腎 症	1	1				4	1	1	2	1
			腎 盂 炎						1			1	1
			う っ 血										1
			好 塩 基 性 細 管				2	1					
			間 質 慢 性 炎 症	2		1	3	1	1				
			尿 細 管 好 酸 性 物 質	1		1		1		1	1		1
			限 局 性 石 灰 化	1			2		10	5	4	2	3
	肝 臓		精 細 管 萎 縮					1					
			う っ 血		1				1	1	1		1
			肝 細 胞 空 胞 化	8	3	3	3	2	2	1	2	2	4
			巢 状 壊 死		1		3	1		2			
			髓 外 造 血		1								1
			肝 細 胞 過 形 成	1	1	1	7	10				8	10
	肺		胆 管 増 生	2			1	1					
			囊 胞 変 性	3			3	8					
			コレステロール裂症		1								1
			う っ 血	2	4	2	2	3	1			1	1
	下 垂 体		肺 泡 マクロファージ				2	7	1			2	9
			動 脈 石 灰 化	6	1	1	5	1	3	1	2	4	3
	唾 液 腺		出 血			1/1					1/3		1
			前 葉 囊 胞							1/3			1
	皮 膚		慢 性 炎 症					1					
			脱 毛	3					1				1
	脾 臓		ヘモジリン沈着		1/2			1					
			リンパ球減少					1	1	1			
			髓 外 造 血		1/2				1				2
	胃		う っ 血	3	2/5								1
			扁平上皮過形成						1				1
子 宮 頸 部		び ら ん										1	
		急 性 炎 症										1	
		上 皮 角 化						5				3	
精 巢		精 細 管 萎 縮	7	1	4	2	3						
		後 鰓 囊 胞	6	3	2	4		3	5	3	2	4	
甲 状 腺		コロイド減少										1	
		限 局 性 空 胞 化	1					1		1/2		2	
		う っ 血			1/2					1/2		1	
副 腎		血 液 の う 胞						8		1/2	1/2	2	
		腺 房 細 胞 発 達						2				2	
		導 管 増 生						16	1/1			8	
乳 腺		乳 汁 分 泌						2				2	
		精 巢 上 体	4				1						
腸 管 膜 リ ガ 節		精 子 細 胞 欠 如	4										
		う っ 血	1									2	
卵 巢		う っ 血						1	1/5			1	
		黄 体 欠 如						4		3/5	2/3	5	
直 腸		寄 生 虫	5									2	
		拡 張						3				3	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (2)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓器	所見/検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10
52 週 (中 間 層 殺)	精 囊	コロイド増加			1							2
	胸 腺	退 縮	20	1/1	2/2	1/1	10	19	2/2			8
		う っ 血	4	1/1			1	1	2/2			
		嚢 胞						4				2
	子 宮	子 宮 水 腫						2	1/3			1
		内 膜 嚢 胞						1				1
	膣	好 酸 性 栓	15/16	6/7	7/8	9	10					
		上 皮 過 形 成										1
	ハーダー腺	上 皮 角 化	15					7				4
		膿 瘍					1					
		間 質 慢 性 炎 症	1					1				1
	下 顎 リンパ節	反 応 性 過 形 成	2					5	1/2			3
		う っ 血		1/1				2				1
	耳 介	軟 骨 疾 患					1/1					
骨 化 生						1/1						
縦 隔 洞 リンパ節	出 血	3/18	1/1			1/7						
	ヘモジリン沈着						2/16				3	
	リンパ組織増生						1/16				1	
78 週 (中 間 層 殺)	大 動 脈	石 灰 化					1					
	膀 胱	好 酸 性 栓	5	2/5		1/3	1					
		過 形 成	2	1/2	1/2	1/3	2	1				
	骨 髄	う っ 血					1					
		結 腸	拡 張	2								3
	眼	リンパ組織増生	1				1					
		後 眼 窩 炎 症	1				1					
	心 臓	心 筋 変 性		1/2		1/4	2	1				
		心 筋 線 維 化	4		2/2	1/4	4					
		線 維 化										1
	回 腸	リンパ組織増生	1		1/2		2				1/1	1
	腎 臓	石 灰 沈 着	2	1				4	1		2	1
		糸 球 体 腎 炎	2	1	1		3	1		1		
		水 腎 症	1	1				4	3	2	1	2
限 局 性 石 灰 化				1			8	4	5	6	3	
腎 盂 拡 張						1						
皮 質 癒 痕		2	2	1		1				1		
尿 細 管 好 酸 性 変 性							1		1	2	2	
肝 臓	肝細胞限局性空胞化			1		1						
	膿 瘍					1						
	慢 性 炎 症	2				1						
	う っ 血		1			1			2	2	1	
	肝細胞空胞化	4	4	4	4	4	3	2	2	3	7	
	限 局 性 壊 死		2			1	1					
	胆 管 増 生	2		1		4	4	1			4	
	嚢 胞 変 性	2	1	2	1	4						
門 脈 硬 化 症	3		1			1		1		1		
	肝細胞過形成									10	10	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (3)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所見 / 検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10
78 週 (中 間 層 殺)	肺	コレステロール裂症				1	2				4	5
		浮腫				1	1					
		うっ血	5	2	1	2	2	1		3	1	
		肺胞マクロファージ	3	1		1	8	1		2	5	9
		肺胞上皮化	1	1			6			1	3	6
		動脈石灰化	14	7	4	5	5	6	2	3	4	3
	下垂体	頭蓋咽頭管嚢胞	2	1/4			1	2	1/5			1
		うっ血					1					
		限局性過形成	1				2			1/6		
		下垂体嚢胞					1	1				
		萎縮										1
		限局性過形成									1/4	1
	前立腺	過形成	1				1					
	骨格筋	萎縮	1	1/2	1/2	1/3		1				1
		慢性炎症					1					
	皮膚	脱毛	6		1/2	1/3	4	7				1
	脊髄	変性					2	1				1
	脾臓	リンパ組織増生	1		1/3		1					
		髓外造血	1				1		1/1		1/2	1
		収縮				1/4		1				1
		ヘモジデリン沈着						10		1/1	1/2	4
	胃	扁平上皮過形成	1			1/5	3					1
	精巣	精細管萎縮	5	6	4	5	4					
	甲状腺	コロイド減少	3									1
		ろ胞嚢胞			1	1	3/9	1		1	1	
		後鰓嚢胞	1	3	2	3	2/9	3	2	1	1	
	副腎	血液嚢胞	2					10	3/4	2/3	2/3	6/10
限局性空胞細胞		1			1/4	2	2					
限局性皮質過形成		2				1	1					
結節状皮質過形成		1				2						
髓質過形成						1						
皮質萎縮											1	
うっ血							4		1/3	1/3	1	
皮質過形成										2		
精巣上体	精子欠如	4	4/5	1/3	1/4	3						
	精細管萎縮	2	2/5		1/4	3						
	精子減少				1/4	1						
乳腺	腺房発育			1/2			15/19		4/6	1/1	5	
	乳汁分泌			1/2			13/19		3/6	1/1	3	
	萎縮						1/19				1	
	導管増生						3/19				2	
皮下腫瘍	血栓									1/1		
腸管膜リガ節	反応性過形成		1/2			2						
卵巣	萎縮									1/8	1	
	過形成								1/6		2	
	薄壁嚢胞						5	1/3	1/6	1/8	2	
	黄体欠如						4	1/3	2/6	3/8	5	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (4)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓 器	所見 / 検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10	
78 週 (中間 屠殺)	肺 臓	過 形 成					1						
		間 質 慢 性 炎 症	1	2/2			2	3				1	
		腺 房 萎 縮	1	1/2		1/3	3	4			1/1	1	
		島 細 胞 過 形 成					2						
	直 腸	寄 生 虫	3		1/2		1	2					
	精 囊	コ ロ イ ド 減 少	1				1/3	1					
	胸 腺	退 縮	20	3/3	3/4	2/3	8	18	4/4	2/2	1/1	10	
		胸 腺 欠 如			1/4		2						
		嚢 腫						3	1/4			1	
	尿 道	好 酸 性 粒	17/17	9/9	8/8	8/8	8/8						
	子 宮	子 宮 水 腫						2		2/4		2	
		内 膜 増 殖						2			1/5	1	
	陰 腔	上 皮 角 化						2				1	
	ハ-タ-腺	間 質 慢 性 炎 症	3				1						
	切 歯	慢 性 炎 症					1/1						
	下 顎 リンパ節	反 応 性 過 形 成	4	1/3	2/2	2/5	1	4		2/3	1/4	3	
		う っ 血	1	1/3		1/5	2	1	1/1	2/3	1/4	1	
ヘモジリン沈着		1									1		
皮膚異常	う っ 血					1/1							
縦 隔 洞 リンパ節	う っ 血	4/17	2/2			2	5/17						
	ヘモジリン沈着	1/17					2/17				2		
足根関節	関 節 炎	1/1		1/1		1/1							
104 週 (死 亡 例)	臓 器	所見 / 検査動物数	20	14	27	27	22	21	21	24	18	22	
	副 腎	血 液 囊 胞	4	3	3	3	6	11	6	15	15	14	
		限 局 性 空 胞 細 胞	2		2	4	2	2	1	1	1		
		髓 質 過 形 成	3	3	4	6	4		1	1	3	1	
		限 局 性 皮 質 過 形 成	5	1	6	3	1	1		1	3	1	
		う っ 血		2			1	2	3	2		2	
		皮 質 萎 縮					2						2
		皮 質 過 形 成 性 結 節						1		1			
	壊 死	1				1	2						
	大 動 脈	石 灰 化	1				1			2	1		
		う っ 血	2	1		1	1		1		1		
	腋 窩 リンパ節	反 応 性 過 形 成	2		3	5	1		3	3	2	1	
		出 血		1		1							
	骨 髄	低 形 成	1	1	5	5	4	2	1		2	1	
		過 形 成	7	5	5	8	2	3	5	7	7	3	
	脳	脳 室 拡 張	4		4	3	3	6	4	4	3	7	
		脳 室 圧 迫	7	3	11	9	10	16	7	12	10	12	
		出 血								1		1	
		退 行 性 変 性					1						
	手 関 節	血 管 炎 症				1							1
		外 骨 症											1
	子 宮 頸	上 皮 過 形 成						4		1		1	
		上 皮 角 化							3	3	1	3	
	結 腸	寄 生 虫		1			1						
		拡 張 リンパ組織過形成					1			1		1	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (5)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓器	所見/検査動物数	20	14	27	27	22	21	21	24	18	22
104 週 (死 亡 例)	盲 腸	血 管 炎	1									
		う っ 血										1
		リンパ組織過形成	1				1					
		好酸性細胞浸潤						1				
		急性炎症							1			2
		血 栓 栓					1					
	頸部リンパ節	反 応 性 過 形 成										1
	皮膚腫瘍	痂 皮 形 成					1					
	精巣上体	精細管萎縮	5	2	4	6	5					
		精細胞欠如	7	3	7	9	9					
		精液瘤			1		1					
		精子肉芽			1							
		精細胞数減少		1	3	3	2					
	眼 球	角 膜 炎			2			1		1	1	2
		網 膜 萎 縮						1				1
		網 膜 変 性			1						1	1
		眼 球 炎					1			2		
	足	痂 皮 形 成					1					
	大腿骨	骨 溶 解								1		2
	ハーダー腺	間質慢性炎症	1									
		ポルフィリン沈着					1					
	心 臓	心筋線維化	12	5	9	9	6	6	3	2	3	1
		心筋変性	4		2	2	2	3		1	3	1
		血管石灰化								2		
		異所性骨形成										1
	肝 門 リンパ節	う っ 血		1	1		2					
		類 洞 拡 張					1					
	回 腸	リンパ組織過形成	1		1							
	切 歯	炎 症	1									
	鼠径部リンパ節	反 応 性 過 形 成					2					
	空 腸	リンパ組織過形成			1							
		褐色色素沈着					1					
	腎 臓	水 腎 症	1		1	3		1	2	4	4	5
		糸球体腎炎	6	3	4	5	8	4	1	1	2	3
		限局性石灰化	1			2	1	9	10	7	7	4
		う っ 血	2		1	1	1	3	1			
		尿細管好酸性物質	2		4	3	4			4	1	3
		出 血		1			1					
		上皮過形成	1		1	2	3	1	3	1		
		結 石				1	1	2	2	1		1
		皮質瘢痕				1						
		腎 盂 炎	1			2	1	1	2	4		
		腎 盂 腎 炎			1	2		1			1	
		間質慢性炎症	1		1	1	1				1	1
		乳 頭 壊 死			1							
		皮質尿細管好塩基性変性					1					
	ヘモジリン沈着										1	
	尿細管萎縮										1	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (6)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所見 / 検査動物数	20	14	27	27	22	21	21	24	18	22
104 週 (死亡例)	涙 腺	萎 縮										1
		急 性 炎 症										1
	肝 臓	肝 細 胞 空 胞 化	6	6	9	12	9	11	8	4	7	7
		限 局 性 囊 胞 様 変 性	4	3	4	11	8			1	2	1
		胆 管 増 生	1		3	5	2	1	1	1	5	5
		門 脈 硬 化 症	2	1	2	5	5	1	1	2	1	4
		限 局 性 空 胞 細 胞 巢					1	1				
		う っ 血	6	3	9	9	2	3	1	5	5	1
		過 形 成	1	1		1	3		1	1	2	4
		肝 細 胞 過 形 成	1	2	2	15	18	1		1	11	17
		壊 死	1	1	1	2	1		1	2	1	
	限 局 性 慢 性 炎 症					1						
	肺	血 管 石 灰 化	5	8	4	11	5	13	12	10	5	5
		う っ 血	7	6	6	8	7	4	6	4	1	2
		血 管 周 囲 リンパ 球 集 簇	1	1		2				2		3
		浮 腫	1	1		2		1		1	1	
		肺 胞 マク ロ フ ァ ー ジ 集 簇		1	3	8	18	1		3	9	19
		異 物 肉 芽								1		1
		ヘ モ ジ デ リ ン 沈 着					1					
		コ レ ス テ リ ン 裂				3	5				5	10
		肺 胞 上 皮 化				1	2				3	6
		異 所 性 骨 形 成					1					
	乳 腺	腺 房 発 育						17	4	18	8	18
		乳 汁 分 泌						13	14	13	7	15
		乳 腺 囊 胞						3		1	1	1
		萎 縮						4	2	2	1	4
		導 管 増 生						2	2	1		2
	縦 隔 リンパ節	う っ 血	7	5	6	10	9	6	9	6	1	5
		類 洞 囊 胞 化		2		2	2	1			1	2
		ヘ モ ジ デ リ ン 沈 着			2	1		3	2	4	2	5
		反 応 性 過 形 成		1	1	1	1		2	2		
	腸 間 膜 リンパ節	リンパ 組 織 低 形 成	1	1	8	7	6	8	1	2	2	2
		う っ 血	3		1	2	3		2	1		
リンパ 組 織 過 形 成		2			2				1	2	1	
腸 間 膜	血 管 炎					1						
	血 栓					1						
卵 巢	黄 体 欠 如						5	7	8	7	11	
	萎 縮						2	1		1	1	
	過 形 成						2		1		1	
	囊 胞						3	2	6	2	4	
脾 臓	島 過 形 成			1	1		1				1	
	腺 房 萎 縮	6	4	7	9	10	3	5	5	6	8	
	脂 肪 浸 潤	2		1	2							
	血 管 炎					1						
大 動 脈 周 リンパ節	間 質 慢 性 炎 症	2								1		
	う っ 血	1	1									
	反 応 性 過 形 成	1	3	1	4	1			2			
リンパ節	類 洞 囊 胞	2	1	2	6				2			

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発現率 (7)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓器	所見/検査動物数	20	14	27	27	22	21	21	24	18	22	
104 週 (死亡例)	膝リンパ節	うっ血					1						
	上皮小体	過形成			1	3	1		2			1	
	耳介	異所性骨化	1				1						
	下垂体	出血		2	1	4	7		6	2	2	2	1
		頭蓋咽頭嚢胞		2	2	3	5	2	4	2	1	1	1
		下垂体嚢胞				1	1	2			1		
		限局性過形成					1				2	1	1
		限局性過形成細胞				1							
	膝窩リンパ節	反応性過形成		1		2		1					
	包皮腺	類洞嚢胞化				1							
		膿瘍					2						
	前立腺	萎縮		1		3	3	4					
		前立腺炎		1	1	3	4	1					
		過形成				1	1	1					
		間質慢性炎症		1			2	2					
		コロイド増加						1					
		結石						1					
		線維化						1					
		膿瘍						1					
	直腸	脂肪壊死					1						
		寄生虫		2		3	2	2	1	2	3	1	1
	腎門リンパ節	類洞嚢胞		1			1						
		うっ血						1					
	唾液腺	萎縮		2	3		2			1	2		
	座骨神経	血管炎		8	2	10	8	13	3	1	1	2	3
		変性						1					
	精囊	コロイド低下		3	1	5	7	8					
		コロイド増加		2	2	3	2	2					
		炎症						1					
		壊死						1					
	骨格筋	萎縮		6	1	5	5	3	7	4	3	3	4
		潰瘍						1					
皮膚	脱毛		8	4	5	15	12	10	13	18	11	12	
	表皮過形成		1	1	1		1			1	1		
	血栓						1						
皮膚異常部位	慢性炎症						1	1					
	脱毛		2	1	7	6		6	8	4	12	4	
	痂皮形成		2	1	3		1	3	1		1		
	表皮下形成		2		5	1		4			1		
	壊死						1						
脊髄	変性		11	5	7	8	7	5	2	2	3	2	
	血管石灰化						1						
脾臓	髓外造血		4	3	4	8	8	4	8	8	5	6	
	ヘモジデリン沈着		8	5	11	9	6	12	9	12	10	9	
	リンパ組織低形成		1		2	3	1	1			4	1	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (8)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所 見 / 検 査 動 物 数	20	14	27	27	22	21	21	24	18	22
104 週 (死 亡 例)	脾 臓	収 縮					2			1	1	1
		線 維 化								1		
		癒 着										1
		血 栓										1
	胸 骨	骨 溶 解 症										2
	胃	う っ 血			1	2			1	1		
		萎 縮	1	1	1	1	2					1
		線 維 化			2	2	1	1				
		扁平上皮過形成	3	3	4	4	2	1	1	1	1	2
		胃 炎	4	2	3	6	1	4	1	2	1	2
潰 瘍		1	1	2	1	1	1					
石 灰 化		1				1			2			
浮 腫		1	1			1						
角 化 囊 胞			1	1								
腹 膜 炎							1				1	
慢 性 炎 症							1					
糜 爛	1		1	1					1	1		
出 血										1		
皮下腫瘍	壊 死	1		1	1		1	2	3	1		
	乳 腺 囊 胞						2					
	血 栓					1						
	出 血				1	1						
皮下組織	潰 瘍	1		2	3		1	2	2	1	2	
	顆 粒 化					1						
下 顎 リンパ節	慢 性 炎 症					1						
	色 素 沈 着		1									
	反 応 性 過 形 成	6	3	7	5	7	7	6	9	9	2	
	う っ 血	5	4	6	10	9	4	6	3	2	3	
	類 洞 囊 胞		1									
	リンパ組織低形成		1			1						
尾	へモジリン沈着									1	1	
	出 血										1	
	痂 皮 形 成	6	2	2	6	1	3	2	3	3	4	
	膿 瘍	4	4	1	5	2	2	1	4	3		
	表 皮 過 形 成		2			2			1			
	慢 性 炎 症					1						
	壊 死		1		1	2	1	1				
潰 瘍		1		1	2							
足 関 節	血 栓					1						
	角 化 囊 胞	1										
	関 節 炎	1	1	5	6		2	1	1	1	1	
精 巢	異 所 性 骨 形 成	1	1	2	3		1		1	1	1	
	精 細 管 萎 縮	8	5	9	13	9						
	血 管 炎					1						
	精 子 瘤					1						
胸腺部リンパ節	壊 死					1						
	変 性					1						
胸腺部リンパ節	類 洞 囊 胞					1						

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (9)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所見 / 検査動物数	20	14	27	27	22	21	21	24	18	22
104 週 (死亡例)	胸 腺	退 縮	19	13	25	25	21	20	21	22	16	17
		う っ 血	1		2	3		4				2
		嚢 胞			1			2	2	7	2	3
	甲 状 腺	C 細胞過形成	1				1	2			1	1
		後 嚢 胞	1	1	3	5	1	1		1	4	4
		濾 胞 嚢 胞	1	2	1	1	1			1		
	尿 管	上皮過形成							1			
		拡 張				1			1		1	
	膀 胱	上皮過形成			4	3	1	5	2	4	1	1
		好 酸 性 栓	1	3	5	6	3					
		膀 胱 炎				2			2		1	
		結 石							1			
		上皮下慢性炎症								1		
	子 宮	内 膜 過 形 成						1		1	1	2
		子 宮 留 水 症							3	3	1	1
		内 膜 ポ リ ー プ								1	1	2
		内 膜 嚢 胞							1	4	2	1
		子 宮 炎						1		1		2
		出 血									1	1
拡 張 死											1	
膣	上 皮 角 化						1	3	2	1	3	
	膣 炎						4	1	1	2	4	
104 週 (計画屠殺例)	臓 器	所見 / 検査動物数	30	36	23	23	28	29	29	26	32	28
	副 腎	血 液 嚢 胞	5	1		2	4	18	13	11	14	14
		限 局 性 空 胞 細 胞	2		1		4	2				
		髓 質 過 形 成	8	2	1		2	2	5		4	1
		限 局 性 皮 質 過 形 成	6	3		1	5	3	1	3	1	4
		う っ 血	3		1			6			1	1
		皮 質 萎 縮		1			2	3		1		2
		皮 質 過 形 成 性 結 節	1					1	1			
	壊 死				1				2			
	大 動 脈	石 灰 化					1					
		う っ 血	1	2	2				1	2		
	腋 窩 リンパ 節	反 応 性 過 形 成		4	2		1		2	3	1	
		出 血			1		1					
	骨 髄	過 形 成	2				4	2	1		1	4
	脳	脳 室 拡 張				1		1			3	
		脳 室 圧 迫	2	5		3		6	5	4	8	7
		出 血				1						
	手 関 節	血 管 炎			1							
	子 宮 頸	上 皮 過 形 成						1		1		1
上 皮 角 化							2	2		2	3	
盲 腸	血 管 炎	1				1						
	肉 芽 芽				1	1	1					
	う っ 血	1									1	
	好 酸 性 細 胞 浸 潤 急 性 炎 症	1									1	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (10)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓 器	所見 / 検査動物数	30	36	23	23	28	29	29	26	32	28	
104 週 (計 画 屠 殺 例)	結 腸	寄 生 虫	1				2					1	
	皮膚腫瘤	痂 皮 形 成					1						
	十二指腸	血 管 炎					1						
	精巢上体	精細管萎縮		6	1	3	2	6					
		精細胞欠如		9	1	3	4	16					
		精液瘤		1			2	3					
		精子肉芽			1			1					
		精細胞数減少				1		1					
	眼 球	血 管 炎					1						
		角 膜 炎			3		1	1	1				1
		網膜萎縮						4					
		網膜変性		1	1		1	1		1			
		過 形 成						1					
	足	へモジリン沈着					1						
		痂 皮 形 成					3						1
	大腿骨	線維細胞形成											1
		骨 溶 解		1									
	ハーダー腺	間質慢性炎症		1				2					1
		ポルフィリン沈着					1	1					
		慢性炎症						1					
	心 臓	心筋線維化		16				15	6			1	6
		心筋変性		3				2					1
		血管石灰化						1					
		異所性骨形成						1					
	肝門リンパ節	う っ 血					1						
	回 腸	リンパ組織過形成		4				3					
	切 歯	炎 症		1				1	1				
		肉芽様組織						1					
	鼠径部リンパ節	反 応 性 過 形 成			2							2	
	空 腸	リンパ組織過形成		1				2					
腎 臓	水 腎 症		2	2	3		2	3	5	2	9	3	
	糸球体腎炎		14	21	9	7	9	2	5	3	4	4	
	限局性石灰化		2	2	3	1	1	17	13	11	10	12	
	尿細管好酸性物質		3	6	3	3	6	1	3	4	4	5	
	出 血		1		1								
	上皮過形成		2	1	1			2		3	1		
	結 石				1	2	1	2	2	1	2	3	
	皮 質 癒 痕		1	1			2	1					
	腎 盂 炎						1	3	3	4	1		
	腎 盂 腎 炎						1	1	1	1	1	2	
	間質慢性炎症		1	2	3	3	2	2				1	
	尿細管嚢胞化		1				1						
	乳 頭 壊 死						1			1			
	皮質尿細管好塩基性変性						1						
囊 胞					1					1	1		
萎 縮											1		
涙 腺	萎 縮			1									

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (11)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓 器	所見 / 検査動物数	30	36	23	23	28	29	29	26	32	28	
104 週 (計画 屠殺 例)	肝 臓	肝細胞空胞化	14	14	7	11	8	7	5	7	19	14	
		限局性囊胞様変性	13	11	10	15	17	1	5	2	1	4	
		胆管増生	7	7	11	9	8	10	3	12	6	7	
		門脈硬化症	5	13	5	10	9	5	5	11	8	5	
		限局性空胞細胞巣		1					1				
		うっ血	1	1				1		1	3	1	
		過形成	1		2		6	4	6	5		8	
		肝細胞過形成	1	6	5	17	28	3		2	26	26	
		壊死	1										
		限局性慢性炎症	4							1			
	肺	胆管囊胞					1						
		血管石灰化	8	12	11	9	8	19	14	12	10	3	
		うっ血	3	9			1	2	2	3	4	1	
		血管周囲リンパ球集簇						7	6	6	7	9	
		浮腫										1	
		肺胞マクロファージ集簇	3	2	4	14	28	1	5	4	17	27	
		異物肉芽	1								1		
		ヘモジリン沈着	1									1	
		コレステリン裂				2	13				10	16	
	乳 腺	肺胞上皮化				2	5				3	10	
		腺房発育	1					27	18	6	18	17	
		乳汁分泌	1					21	4	6	15	14	
		乳腺囊胞						4	2				
		萎縮									1	2	
	縦 隔 リンパ節	導管増生										2	
		うっ血	4	3	2	1	7	9	1	2	5	7	
		類洞囊胞化	6	1	1	2	5	1				1	
		ヘモジリン沈着	1	2	1		2	5	1	2	1	9	
	腸 間 膜 リンパ節	反応性過形成	2			1	7		2		1	4	
		リンパ組織低形成						1	1			3	
		うっ血	1	2								1	
	腸 間 膜	リンパ組織過形成	1									1	
		組織球症										1	
血管炎						1							
卵 巢	黄体欠如						5	2	2	2	9		
	過形成						1	1		1	2		
	囊胞						6	2	3	11	10		
脾 臓	腺房萎縮	7	1	1	1	7	4	1	1		4		
	脂肪浸潤	3		1		1							
	血管炎	2				1	1						
	間質慢性炎症	3				2							
隣リンパ節	類洞囊胞化					1							
	浮腫					1							
	うっ血					2							
大 動 脈 周 リンパ節	うっ血			1	1						1		
	反応性過形成	2	1	3	6			2	1	2	1		
	類洞囊胞	3	8	4	5	4	1	1	1	2			
	浮腫	1				1							

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (12)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
臓器	所見/検査動物数		30	36	23	23	28	29	29	26	32	28
上皮小体	腮後部嚢胞						1					
	過形成血		3									1
	出											1
耳介	異所性骨化生				2		1					
下垂体	出血		4	4	1	4		8	3	4	2	
	頭蓋咽頭嚢胞		5	1	3	4	4	2	3	3	5	4
	下垂体嚢胞		2	1			3	4	1			
	限局性過形成		3		1		3	1	1			3
膝窩リンパ節	限局性過形成細胞				1		3					1
	反応性過形成		1	1	2	3	1	1				
包皮腺	類洞嚢胞化			1		3	1	1		1		
	膿瘍潰瘍		1	1			2				1	1
前立腺	萎縮		1				2					
	前立腺炎		2			1	1					
	過形成		1	1								
	間質慢性炎症					1	2					
	コロイド増加線維化					1						
直腸	寄生虫		9				2	3				3
	拡張		1									
腎門リンパ節	類洞嚢胞		1									1
	うっ血		1				1					1
	浮腫						1					
唾液腺	萎縮		1	1		1		1				1
	嚢胞						1					
座骨神経	変異性		20				24	11			1	6
精囊	コロイド低下		5	3	2	2	9					
	コロイド増加		1	3		3						
	血管炎						1					
骨格筋	萎縮		12		1		9	3	1			3
	脱毛		14	1	5		4	13	12	4	5	9
	表皮過形成		1	1			2	1				
皮膚	角化亢進						1					
	慢性炎症		3									1
	脱毛		6	10	2	5	1	6	8	8	4	4
	癬皮形成		1		1	1					1	1
皮膚異常部位	表皮下形成		3		1	1			1	1	1	1
	慢性炎症											
	慢性炎症											
背髄	変異性		26				21	14			2	6
	髓外造血		6	1		1	4	2			2	3
脾臓	ヘモジデリン沈着		2		1	2	2	10	2		1	13
	収縮						1			1	1	
	線維化				1		1					
	梗塞				1		1					
	癒着								1			

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (13)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓 器	所 見 / 検 査 動 物 数	30	36	23	23	28	29	29	26	32	28	
104 週 (計画層殺例)	胃	う っ 血	4	2	1	1	1			1			
		萎 縮	2				1						
		線 維 化	1				1				1	2	
		扁平上皮過形成	3	1		1	1						
		胃 炎	2			1		1			1	1	
		潰 瘍	1										
		粘 膜 囊 胞	1		2	1	1		1	1	1	2	
		角 化 囊 胞					1						
		血 管 炎					1						
		慢 性 炎 症					1						
	糜 爛					1							
	皮下腫瘍	壊 死		1		1	1			2	2		
		乳 腺 囊 胞								1	1	1	
		潰 瘍										1	
	下 顎 リンパ節	色 素 沈 着	1				1						
		反 応 性 過 形 成	9	3	1	6	8	10	4	1	1	11	
		う っ 血	2	4	1	1		1	2	1		4	
		類 洞 囊 胞			1		2	1				1	
		リンパ組織低形成 組 織 球 症					1					1	
	尾	痲 皮 形 成	3	8	4	7	3	4	5	4	2	3	
		膿 瘍	6	4	6	6	4	2	1	1	3		
		表 皮 過 形 成	2	1		3		1	1		1	2	
		慢 性 炎 症	2										
		壊 死										1	
	足 関 節	角 化 囊 胞				1			2			1	
		関 節 炎	1	4	6	5	6	1		1	1		
		異 所 性 骨 形 成	1	2	1		2	1		1	1		
	精 巢	血 管 炎					1						
		精 細 管 萎 縮	14	19	14	12	20						
		血 管 炎	1			1	1						
		精 子 瘤			1								
	胸 腺	石 灰 化					1						
		退 縮	29	2	3	5	27	29	2	1	3	26	
う っ 血							4	3	1				
嚢 胞						1	5	1			8		
甲 状 腺	血 管 炎					1							
	C 細 胞 過 形 成	2		1		1		2	2	1			
	後 嚢 囊 胞	3	5	6	2	7	3	8	7	6	2		
尿 管	濾 胞 囊 胞		5	2	3	3	2	1	2		1		
	上 皮 過 形 成	1						1	1		1		
	拡 張 石							1			2		
膀 胱	結 石										1		
	上 皮 過 形 成			1		1	1	2	2	1	2		
	好 酸 性 栓	3	3	3	3	3							
	膀 胱 炎					1	2	2	2		1		
	結 石							1	2		2		
	上 皮 下 慢 性 炎 症									1	1		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (14)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓器	所見/検査動物数	30	36	23	23	28	29	29	26	32	28
104週 (計画屠殺)	子宮	内 膜 過 形 成							1	1	1	
		子 宮 留 水 症						1	2			3
		内 膜 ポ リ ー プ						6	2	2		2
		内 膜 嚢 胞						1	1	1	2	5
		子 宮 炎						1	1			1
		出 血								1	1	1
		拡 張								1		
		扁 平 上 皮 化 生								1		1
	ヘ モ ジ デ リ ン 沈 着											1
	陰	上 皮 角 化						3				2
陰 炎							2			1	3	
上 皮 過 形 成											1	
104週 (全例)	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	副 腎	血 液 嚢 胞	9	4	3	5	10	29	19	26	29	28
		限 局 性 空 胞 細 胞	4		3	4	5	6	1	1	1	
		髓 質 過 形 成	11	5	5	6	6	2	6	1	7	2
		限 局 性 皮 質 過 形 成	11	4	6	4	6	4	1	4	4	5
		う っ 血	3	2	1	1	2	9	2		3	1
		皮 質 萎 縮		1		2	2	3		1		4
		皮 質 過 形 成 性 結 節	1				1	1	1	1		
		壊 死	1			2	2			2		
	大 動 脈	石 灰 化	1				2		2		1	
	腋 窩 淋 巴 節	う っ 血	3	3	2	1	1		2	2	1	
		反 応 性 過 形 成	2	4	5	5	2		5	6	3	1
		出 血		1	1	1	1					
	骨 髄	低 形 成	1	1	5	5	4	2	1		2	1
		過 形 成	9	5	5	8	6	5	6	7	8	7
	脳	脳 室 拡 張	4		4	4	3	7	4	4	6	7
		脳 室 圧 迫	9	8	11	12	10	22	12	16	18	19
		出 血				1				1		1
	手 関 節	退 行 性 変 性				1	1					
		血 管 炎			1	1						1
	子 宮 頸	外 骨 症										1
		上 皮 過 形 成						5		2		2
	盲 腸	上 皮 角 化						2	5	3	3	6
		血 管 炎	2				1					
		肉 芽				1	1	1				
		う っ 血	1									2
		リン 巴 組 織 過 形 成	1				1					
		好 酸 性 細 胞 浸 潤					1		1			
		急 性 炎 症	1								2	1
	結 腸	血 栓					1					
寄 生 虫		1	1			3					1	
拡 張									1		1	
頸 節 淋 巴 節	リン 巴 組 織 過 形 成					1				1		
	反 応 性 過 形 成										1	
皮 膚 腫 瘍	痲 皮 形 成					2						
十 二 指 腸	血 管 炎					1						

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (16)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所 見 / 検 査 動 物 数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
104 週 (全 例)	涙 腺	萎 縮 急 性 炎 症			1							1 1
	肝 臓	肝 細 胞 空 胞 化	20	20	16	23	17	18	13	11	26	21
		限 局 性 囊 胞 様 変 性	17	14	14	26	25	1	5	3	3	5
		胆 管 増 生	8	7	14	14	10	11	4	13	11	12
		門 脈 硬 化 症	7	14	7	15	14	6	6	13	9	9
		限 局 性 空 胞 細 胞 巢		1			1	2				
		う っ 血	7	4	9	9	2	4	1	6	8	2
		過 形 成	2	1	2	1	9	4	7	6	2	12
		肝 細 胞 肥 大	2	8	7	32	46	4		3	37	43
		壊 死	2	1	1	2	1		1	2	1	
	限 局 性 慢 性 炎 症	4				1			1			
	胆 管 囊 胞					1						
	肺	血 管 石 灰 化	13	20	15	20	13	32	26	22	15	8
		う っ 血	10	15	6	8	8	6	8	7	5	3
		血 管 周 圍 リ ン パ 球 集 簇	1	1		2		7	6	8	7	12
		浮 腫	1	1		2		1		1	1	1
		肺 胞 マ ク ロ フ ァ ー ジ 集 簇	3	3	7	22	46	2	5	7	26	46
		異 物 肉 芽	1							1	1	1
		ヘ モ ジ リ ン 沈 着	1				1					1
		コ レ ス テ リ ン 裂				5	18				15	26
		肺 胞 上 皮 化				3	7				6	16
	異 所 性 骨 形 成					1						
	乳 腺	腺 房 発 育	1					44	22	24	26	35
		乳 汁 分 泌	1					34	18	19	22	29
		乳 腺 囊 胞						7	2	1	1	1
		萎 縮						4	2	2	2	6
		導 管 増 生						2	2	1		4
	縦 隔 リンパ節	う っ 血	11	8	8	11	16	15	10	8	6	12
		類 洞 囊 胞 化	6	3	1	4	7	2		2	1	3
		ヘ モ ジ リ ン 沈 着	1	2	3	1	2	8	3	6	3	14
		反 応 性 過 形 成	2	1	1	2	8		4	2	1	4
	腸 間 膜 リンパ節	リンパ組織低形成	1	1	8	7	7	9	1	2	2	5
		う っ 血	1	2	1	2	3		2	1		1
		リンパ組織過形成	3			2				1	2	2
	腸 間 膜	組 織 球 症										1
血 管 炎 血 栓						2 1						
卵 巢	黄 体 欠 如						10	9	10	9	20	
	萎 縮						2	1		1	1	
	過 形 成						3	1	1	1	3	
	囊 胞						9	4	9	13	14	
脾 臓	島 過 形 成			1	1		1				1	
	腺 房 萎 縮	13	5	8	10	17	7	6	6	6	12	
	脂 肪 浸 潤	5		2	2	1						
	血 管 炎 間 質 慢 性 炎 症	2 5				2	1 2				1	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (17)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000	
	臓 器	所見 / 検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
104 週 (全 例)	膝リンパ節	類洞囊胞化					1						
		浮腫					1						
		うっ血					3						
	大動脈 周囲 リンパ節	うっ血		1	1	1	1					1	
		反応性過形成		3	4	4	10	1		2	3	2	1
		類洞囊胞		5	9	6	11	4	1	1	3	2	
		浮腫		1				1					
	上皮小体	腮後部囊胞						1					
		過形成		3		1	3	1		2			2
	耳介	出血											1
		異所性骨化		1		2		2					
	下垂体	出 血		6	5	5	11		14	5	6	4	1
		頭蓋咽頭囊胞		7	3	6	9	6	6	5	4	6	5
		下垂体囊胞		2	1	1	1	5	4	1	1		
		限局性過形成		3		1	1	3	1	1	2	1	4
		限局性過形成細胞				2		3					1
	膝窩 リンパ節	反応性過形成		1	2	2	5	1	2				
		類洞囊胞化			1		4	1	1		1		
	包皮腺	膿瘍		1	1			4				1	1
		潰瘍			1			1					
	前立腺	萎縮		2		3	3	6					
		前立腺炎		3	1	3	5	2					
		過形成		1	1	1	1	1					
		間質慢性炎症		1			3	4					
		コロイド増加					1	1					
		結石						1					
		線維化						2					
		膿瘍						1					
	直腸	脂肪壊死					1						
		寄生虫		11		3	2	4	4	2	3	1	4
	腎門 リンパ節	拡張		1					1	1			1
		類洞囊胞		2			1						1
		うっ血		1				2					1
	唾液腺	浮腫					1						
		萎縮囊胞		1	3	3	1	2	1		1	2	1
	座骨神経	萎縮					1						
変性炎症			28	2	10	8	37	14	1	1	3	9	
精囊	血管炎						1						
	コロイド低下		8	4	7	9	17						
	コロイド増加		32	5	3	5	2						
	炎症						1						
	壊死						1						
骨格筋	血管炎					1							
	萎縮膿瘍		18	1	6	5	12	10	5	3	3	7	
皮膚	脱毛		22	5	10	15	16	23	25	22	16	21	
	表皮過形成		2	2	1		3	1		1	1		
	角化亢進						1						
						1							

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (18)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所 見 / 検 査 動 物 数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
104 週 (全 例)	皮 膚 部 位	慢 性 炎 症	3				1	1			1	
		脱 毛	8	11	9	11	1	12	16	12	16	8
		痂 皮 形 成	3	1	4	1	1	3	1		2	1
		表 皮 下 形 成	5		6	2		4	1	1	2	1
	脊 髓	壊 死					1					
		変 性	37	5	7	8	28	19	2	2	5	8
	脾 臓	血 管 石 灰 化					1					
		髓 外 造 血	10	4	4	9	12	6	8	8	7	9
		ヘモジリン沈着	10	5	12	11	8	22	11	12	11	22
		リンパ組織低形成	1		2	3	1	1			4	1
		収 縮					3			2	2	1
		線 維 化			1		1			1		
		梗 塞			1		1					
	胸 骨	癒 着							1			1
		血 栓										1
	胃	骨 溶 解 症										2
		う っ 血	4	2	2	3	1		1	2		
		萎 縮	3	1	1	1	3					1
		線 維 化	1		2	2	2	1			1	2
		扁平上皮過形成	6	4	4	5	3	1	1	1	1	2
		胃 炎	6	2	3	7	1	5	1	2	2	3
		潰 瘍	2	1	2	1	1	1				
		粘 膜 囊 胞	1		2	1	1		1	1	1	2
		石 灰 化	1				1			2		
		浮 腫	1	1			1					
		角 化 囊 胞		1	1		1					
		血 管 炎					1					
		腹 膜 炎					1					1
		慢 性 炎 症					2					
	皮 下 腫 瘍	糜 爛	1		1	2				1		1
		出 血										1
		壊 死	1	1	1	2	1	1	2	5	3	
		乳 腺 囊 胞						2		1	1	1
皮 下 組 織	血 栓					1						
	出 血				1	1						
下 リンパ 節	潰 瘍	1		2	3		1	2	2	1	3	
	顆 粒 化					1						
	慢 性 炎 症					1						
	色 素 沈 着	1	1			1						
	反 応 性 過 形 成	15	6	8	11	15	17	10	10	10	13	
	う っ 血	7	8	7	11	9	5	8	4	2	7	
	類 洞 囊 胞		1	1		2	1				1	
リンパ組織低形成		1			1					1		
組 織 球 症	組 織 球 症					1						
	ヘモジリン沈着									1	1	
出 血										1		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発現率 (19)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
104 週 (全 例)	尾	痂皮形成	9	10	6	13	4	7	7	7	5	7
		膿瘍	10	8	7	11	6	4	2	5	6	
		表皮過形成	2	3		3	2	1	1	1	1	2
		慢性炎症	2				1					
		壊死		1		1	2	1	1			1
		潰瘍		1		1	2					
		血栓					1					
	足関節	角化囊胞	1			1			2			1
		関節炎	2	5	11	11	6	3	1	2	2	1
		異所性骨形成	2	3	3	3	2	2		2	2	1
	精 巢	血管炎					1					
		精細管萎縮	22	24	23	25	29					
		血管炎	1			1	2					
		精子瘤			1	1						
		壊死					1					
		変性					1					
	胸腺部リンパ節	石灰化					1					
		類洞囊胞					1					
	胸 腺	退縮	48	15	28	30	48	49	23	23	19	43
		うっ血	1		2	3		3	1			2
		嚢胞			1		1	7	3	7	2	11
		血管炎					1					
	甲 状 腺	C細胞過形成	3		1		2	2	2	2	2	1
		後嚢胞	4	6	9	7	8	4	8	8	10	6
		濾胞囊胞	1	7	3	4	4	2	1	3		1
	尿 管	上皮過形成	1						2	1		1
		拡張				1			2		1	2
		結石										1
	膀 胱	上皮過形成			5	3	2	6	4	6	2	3
		好酸性感	4	6	8	9	6					
		膀胱炎				2	1	2	4	2	1	1
		結石							2	2		2
		上皮下慢性炎症								1	1	1
子 宮	内膜過形成						1	1	2	2	2	
	子宮留水症						1	5	3	1	4	
	内膜ポリープ						6	2	3	1	4	
	内膜囊胞						1	2	5	4	6	
	子宮炎						2	1	1		3	
	出血								1	2	2	
	拡張								1		1	
	扁平上皮化生								1		1	
	ヘモジデリン沈着										1	
壊死										1		
膾	上皮角化						4	3	2	1	5	
	膾炎						6	1	1	3	7	
	上皮過形成										1	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変発現率 (1)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓器	所見/検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10
52週	全身	悪性リンパ腫 M		1								
	甲状腺	ろ胞腺腫 B			1							
	精巣	間質細胞腫 M			1							
	下垂体	腺腫 B			1		2					1
	皮下腫瘍	乳腺線維腺腫 B									1	
		乳腺腺癌 M										1
腸間膜	未分化肉腫 M									1		
78週	皮下腫瘍	線維腫 B			2		1					
		血管腫 B	1									
		脂肪腫 B	2									1
		扁平上皮癌 M			1							
		神経線維腫 B				1						
		扁平上皮乳頭腫 B			1		1					
		毛胞上皮腫 B					1					
		線維組織球腫 B					1					
		軟骨線維腫 B					1					
	全身	乳腺線維腺腫 B						6	1	3		
		乳腺腺癌 B						1				
	甲状腺	顆粒球性白血病 M	1									
		組織球肉腫 M				1						
	精巣	ろ胞腺腫 B	1	1			3					
		C細胞腺腫 B							1		1	
	精巣	C細胞癌 B								1		
		間質細胞腫 M					1					
	脾臓	島細胞腫 B	1									
上皮小体	腺腫 B	1										
耳介	扁平上皮乳頭腫 B	1										
切歯	歯芽腫 B				1							
下垂体	腺腫 B	6	1	4			11	4	4	3	2	
乳腺	線維腺腫 B								1			
104週	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	十二指腸	腺癌 M			1							
		空腸	腺癌 M			1						
	皮膚腫瘍	線維腫 B	1		2	1	1					
		扁平上皮癌 M					1					
		角化棘細胞腫 M	1	5	7	1	6					
		神経線維肉腫 M				1						
		神経線維腫 B			1							
	皮下腫瘍	線維腫 B	4	5	4	6	3	2	1	2	1	1
		血管肉腫 M					1	1				1
		脂肪腫 B	5	4	4	3	2	4	2	1		1
		扁平上皮癌 M			1							
		乳腺線維腺腫 B					1	17	32	28	19	11
		神経線維肉腫 M				1				1		
		神経線維腫 B				3						
皮脂腺腫 B		1										
線維肉腫 M		1	1	3	1			2	1		1	
骨肉腫 M				1								
腺腫 B						5	4	6	2	2		
乳腺癌 M						1				1		

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変発現率 (2)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓 器	所 見 / 検 査 動 物 数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
104 週	皮膚異常	線 維 腫 B	2			1						
		角化棘細胞腫 M		1		1						
		皮 脂 腺 腫 B			1							
		扁平上皮乳頭腫 M		1	6							1
		毛 胞 上 皮 腫 B			1	1						
		基底細胞腫瘍 M		1				1				
	腎 臓	血 管 腫 B	1	1								
		脂 肪 腫 B	2								1	
		腎 癌 M					1					
	全 身	間 葉 腫 M			1							
		悪性リンパ腫 M		1					1			2
		組 織 球 肉 腫 M					1		2			
		悪性線維組織球腫 M	1	1			4		1		2	
	肺	顆粒球性白血病 M										1
		扁平上皮癌 M			1							
		肺 線 腫 B		1								
	前立腺	脊 索 腫 M								1		
		扁平上皮癌 M				1						
	ハタゲ腺	扁平上皮癌 M			1							
	口 腔	扁平上皮癌 M			2		1					
	副 腎	扁平上皮癌 M				2	1	2				1
		皮 質 腺 癌 M				3				1		1
		悪性褐色細胞腫 M				2						
	脳	星 細 胞 腫 B		2	2	2			1			
		神 經 膠 腫 B			1							1
		顆粒細胞髄膜腫 M										1
視神経	星 細 胞 腫 B				1							
肝 臓	胆 管 腫 瘍 M					1						
甲 状 腺	濾 胞 腺 腫 B	3	3	2	5	13	1		1	1	7	
	C 細 胞 腺 腫 B	6	7	11	12	7	3	9	5	3	8	
	濾 胞 癌 M	1									1	
	C 細 胞 癌 M	1	1	1		1				1		
精 巢	間 質 細 胞 腫 M		1	3	3	6						
	中 皮 腫 B			1								
睪 臓	島細胞腺腫 B	7	4	4	5	1	2		2	1	2	
	腺 房 腺 腫 B			2								
	腺 房 癌 M										1	
腋窩リンパ節	神 經 線 維 肉 腫 M				1							
骨 格 筋	神 經 線 維 肉 腫 M		1									
耳 介	神 經 線 維 腫 B			1					1			
	扁平上皮乳頭腫 M		1		1							
上皮小体	腺 腫 B			1		1			1		1	
副 腎	悪性褐色細胞腫 M	9	6	1		1	1	4		1		
尾	扁平上皮乳頭腫 M				1							
	肝細胞腺腫 B			2	1	1						
肝 臓	肝細胞癌 M	1	1									

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変発現率 (3)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	30	300	3000	0	15	30	300	3000
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
104 週	下垂体	腺腫 B	40	27	24	25	29	39	35	31	33	33
		血管腫 B							1			
	四肢	血管腫 B						1				
	膀胱	扁平上皮癌 M							1			
	盲腸	扁平上皮癌 M						1	2			
	子宮	扁平上皮癌 M								1		
		線維肉腫 M							1	1		
		子宮内膜基底肉腫 M							1			1
		子宮内膜癌 M							1			
	腸間膜	扁平上皮癌 M									1	
	卵巣	黄体腫 M							2	2		
		線維腺腫 B							1			
	乳腺	腺腫 B								1		
		線維肉腫 M							1			
	直腸	歯牙腫 B										1
		鼻癌 M										
	胸腺	悪性胸腺腫 M						1				

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(9) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

① ラットを用いた繁殖試験

(資料 T23)

試験機関：Hazleton Laboratories (米国)
報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、1群雌雄各25匹

投与開始時体重範囲：雄 81~114 g、雌 102~137 g

投与期間：P世代；13週間の育成期間及びF_{1a}の妊娠、出産、育成後F_{1b}の妊娠、出産、離乳までの期間

F₁世代；9週間の育成期間及びF_{1a}の妊娠、出産、育成後F_{1b}の妊娠、出産、離乳までの期間

F₂世代；離乳後から成熟するまでの3ヶ月

(1974年10月16日~1976年3月24日)

投与方法：0、40、200及び1000 ppmの濃度の検体を含有した飼料を自由に摂食させた。

投与量はラットを用いた慢性毒性試験(資料T2)の結果を参考にして設定した。

方法及び試験項目：概要を次の表にまとめた。

一般状態及び死亡率：全検査期間中、全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認：雌雄を1対1で同居させ、翌日陰栓及び精子により交尾を確認した。

妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠及び分娩などの成績に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{全雌数}} \times 100 \qquad \text{性比} = \frac{\text{生存雌(胎)児数}}{\text{総生存(胎)児数}} \times 100$$

$$\text{分娩率} = \frac{\text{分娩雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

$$\text{離乳率} = \frac{\text{離乳児数}}{\text{哺育児数}} \times 100$$

病理組織学的検査：各雌動物の卵巣及び子宮、並びに剖検時に観察されたすべての肉眼的病変について病理標本を作成し、検鏡した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (13 週間)		体重、摂餌量及び一般症状を投与 4、9 および 13 週に測定
	1 回目交配 (3 週間)	雌雄 1 : 1 で交配 交尾は膣スメア中の精子で確認 (妊娠 0 日)	
	妊娠 (3 週間)		
	F _{1a} 出産		出産状況の観察 生存産児数、死産児数、性比、生存産児体重および外表異常を生後 24 時間に測定 同腹児の一般状態及び生死を週 2~3 回観察
F ₁	哺育 (3 週間)	各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合は雌雄合計 8 匹)	
	F _{1a} 離乳	母動物を別のケージに移動	児動物数、児動物体重を測定 児動物を 1 週間飼育し、発育状況を検査後に屠殺廃棄
	生育 2 回目交配 (3 週間)	(1 回目の交配に準ずる)	(1 回目交配に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		妊娠 19 日目に各群 5 匹の母動物を帝王切開し、催奇形性を検査
	F _{1b} 出産		出産状況の観察 (F _{1a} に準ずる)
	哺育 (3 週間)		(F _{1a} に準ずる)
	F _{1b} 離乳	継代用の各群雌雄 25 匹ずつ 15 腹から無作為に選抜	親動物屠殺廃棄 児動物について F _{1a} と同様に発育状況を検査 5 腹の児動物を 5 週間飼育し、発育検査後屠殺、児動物の 1/3 は内臓検査、残りを屠殺廃棄 体重、摂餌量を 4 および 9 週目に測定 (P 世代に準ずる)
	生育 (9 週間)		
	1 回目交配 (3 週間)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3 週間)		
F ₂	F _{2a} 出産		(F _{1a} に準ずる)
	哺育 (3 週間)	(F _{1a} に準ずる)	(F _{1a} に準ずる)
	F _{2a} 離乳	(F _{1a} に準ずる)	(F _{1a} に準ずる)
	生育 2 回目交配 (3 週間)	交配後、母動物数を各群 20 匹に調整	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		妊娠 19 日目に各群 10 匹の母動物を帝王切開し、催奇形性を検査
	F _{2b} 出産	(F _{1a} に準ずる)	(F _{1b} に準ずる)
F ₂	哺育 (3 週間)		(F _{1b} に準ずる)
	F _{2b} 離乳		親動物屠殺廃棄 児動物は離乳後 3 ヶ月間飼育し、発育状況、外表及び内臓異常の検査

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

結 果： 概要を次頁の表に示した。

二世代の親の生育期の各群の体重の平均値は、対照群よりも投与群の方が軽度に低い傾向にあった。飼料と飲水量については、投与群と対照群との差はなかったので、この極く軽度の差には、毒性学的な有意性はないものと考えられる。

被験物質平均摂取量 (P:13 週間、F1:9 週間)

投与量 (ppm)	世 代	雄 (mg/kg/day)	雌 (mg/kg/day)
40	P1	2.66	3.13
	P2	2.58	2.43
200	P1	13.49	15.61
	P2	13.13	15.39
1000	P1	68.89	77.89
	P2	68.03	78.04

二世代の親の生育期、妊娠期、授乳期ともに本剤によると考えられる一般症状はみられなかった。生育期では、死亡例はみられなかったが、妊娠期または授乳期に対照群の雌 3 例と低濃度群の雌 2 例が死亡した。

二世代の親の交配のあるものについて、中濃度群と高濃度群の妊娠率は、対照群よりも低かったが、全ての群の妊娠率は正常範囲内で、本剤によると考えられる一定の変化とは考えられない。出産指数（生児を生んだ雌の数／総雌の数）については、差はなかった。

P と F1 世代の各交配試験より得られた児における生出産指数（生存出産数／総出産数）は、投与群と対照群との間に有意な差はなかった。

離乳時生存指数（離乳後の生存児数／分娩 24 時間後の児の総数）は高濃度群の F_{1a} と F_{1b} と中濃度群 F_{1a} は対照群より低かった。これはそれぞれの群の同腹中の死亡数の差よりは、むしろ 2~3 の全同腹児死亡による影響であると考えられる。対照群と高濃度群の F_{2a} と F_{2b} 児の離乳後生存指数は同等であり、全ての同腹児に影響がみられたわけではなかったので、これらの差はテトラジホン投与による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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

離乳後、屠殺した児の肉眼的病理所見について、飼料投与によると考えられる所見はみられなかった。

離乳後の発育については、対照群に比べて、すべての3つの投与群では、肉眼的病理所見の1つである腎盂拡張の発生率が多く（7.8%、11.9%及び26.7%）、体重増加量が少なかった。生存率の比較では、投与による考えられる差はなかった。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して1000ppm（P1：雄 68.89mg/kg/日、雌 77.89mg/kg/日、P2：雄 68.03mg/kg/day 雌 78.04mg/kg/日）と判断される。繁殖については最高投与量の1000ppmでも影響がなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

世 代		親 : P 児 : F _{1a}								
投 与 量 (ppm)		対 照		40		200		1000		
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親 動 物	動 物 数	25	25	25	25	25	25	25	25	
	生育期間中の 体重 (g)	0週	98.2	117.6	98.2	117.6	98.2	117.5	98.3	117.6
		4週	297.8	226.1	301.6	224.1	305.4	227.2	305.0	225.1
		9週	440.2	277.1	427.4	263.4	432.4	274.7	432.9	268.8
		13週	501.4	304.8	482.1	288.5	493.0	300.0	487.2	285.0
	生育期間中の 摂餌量 (g/週)	4週	185.5	152.5	181.0	145.1	187.0	152.3	190.1	142.6
		9週	189.8	145.6	179.8	134.0	183.8	137.5	182.9	138.7
		13週	178.5	126.4	181.3	139.6	182.9	140.6	195.3	138.6
	妊 娠 率 (%)	第1回	92.0		96.0		88.0		88.0	
		第2回	91.7		95.8		92.0		84.0	
	出 産 率 (%)	第1回	100.0		100.0		100.0		100.0	
		第2回	82.2		100.0		94.4		100.0	
	哺育期間中の 生存率 (%)	第1回	100.0		100.0a		86.4		86.4	
		第2回	100.0		94.4a		94.1		86.7	
児 動 物	生存産児数 (%)	第1回	98.2		98.6a		97.4		96.5	
		第2回	98.3		98.6a		99.0		97.1	
	離乳時生存率 (%)	第1回	92.3		91.3a		81.1		80.7	
		第2回	92.8		92.2a		93.4		82.1	
	性 比 (雄/雌)	第1回	0.94		0.96		0.88		1.09	
		第2回	1.32		1.03		1.05		1.00	
	生存産児体重 (g)	第1回	7.2	6.7	6.9	6.6	7.2	6.8	7.2	6.7
		第2回	7.7	7.2	7.2	6.5	7.0	6.4	6.9	6.5
	離乳時体重 (g)	第1回	41.6	50.2	44.9	47.6	43.9	48.9	39.4	48.7
		第2回	44.1	48.6	43.6	49.4	43.3	48.3	39.0	47.9
	主な 肉眼的 病理所見	肺 膿 瘍	6		1		0		1	
		脾 臓 肥 大	5		6		9		1	
		腎臓肺色被膜	8		3		0		0	
		腎 盂 拡 張	5		5		1		2	

※統計処理は未実施

a : 授乳期間中に母動物が死亡した同腹児 (1腹) の結果を除外

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

世 代		親 : P ₂				児 : F _{1a} F _{2b}				
投 与 量 (ppm)		対 照		40		200		1000		
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親 動 物	動 物 数	25	25	25	25	25	25	25	25	
	生育期間中 の体重 (g)	0 週	150.9	120.3	148.9	120.5	150.9	120.4	145.4	124.8
		4 週	347.6	234.7	338.1	227.2	331.2	230.8	321.4	227.0
		9 週	447.8	289.6	461.6	284.4	466.6	286.0	458.9	280.8
		13 週	-	-	-	-	-	-	-	-
	生育期間中 の摂餌量 (g/週)	4 週	168.2	145.0	164.9	124.4	167.4	133.3	165.1	131.1
		9 週	188.6	140.9	191.6	138.0	192.9	142.8	201.3	144.6
		13 週								
	妊 娠 率 (%)	第 1 回	84.0		96.0		92.0		96.0	
		第 2 回	100.0		95.0		90.0		95.0	
	出 産 率 (%)	第 1 回	100.0		100.0		95.7		100.0	
		第 2 回	100.0		100.0		100.0		100.0	
	哺育期間中 の生存率 (%)	第 1 回	100.0		100.0		100.0		100.0	
		第 2 回	100.0		100.0		100.0		100.0	
生 存 産 児 数 (%)	第 1 回	100.0		99.2		99.2		98.8		
	第 2 回	100.0		98.0		96.2		92.9		
離乳時生存率 (%)	第 1 回	95.2		94.7		94.4		95.0		
	第 2 回	97.4		98.5		87.0		95.2		
性 比 (雄/雌)	第 1 回	0.99		0.95		1.11		1.10		
	第 2 回	0.95		1.00		0.74		0.88		
生 存 産 児 体 重 (g)	第 1 回	7.2	7.4	7.2	7.0	6.9	7.5	7.3	7.6	
	第 2 回	6.9	7.1	7.0	6.7	6.6	6.8	6.8	7.2	
離 乳 時 体 重 (g)	第 1 回	48.5	55.6	49.8	51.4	48.0	52.2	44.9	52.3	
	第 2 回	44.9	52.0	46.9	51.0	46.5	50.4	43.3	50.8	
主 な 肉 眼 的 病 理 所 見	肺 膿 瘍	0		2		0		0		
	脾 臓 肥 大	0		0		0		0		
	腎 臓 肺 色 被 膜	3		0		0		0		
	腎 盂 拡 張	4		7		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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料 T23)

試験機関： Hazleton Laboratories (米国)

報告書作成年： 1976 年

検体の純度：

試験動物： テトラジホンのラットを用いた繁殖性試験 (資料 No. 33) の P 世代及び F₁ 世代の妊娠雌動物を P 世代は 1 群 5 匹、F₁ 世代を 1 群 10 匹使用した。

投与方法： 0、40、200 及び 1000 ppm 投与群の雌動物を妊娠 19 日目 (交尾確認日を妊娠 0 日として) に帝王切開した。

試験項目：

親動物： 黄体数、着床数、生存胎児数及び死亡胎児数について検査した。

胎児動物： 性別、体重、頂尾長及び外表異常を検査した後、各同腹児の 1/3 については内臓を摘出し、95%エチルアルコールで固定し、骨格標本を作製して、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については、ブアン液で固定した後、内臓異常の有無を検査した。

試験結果： 結果を次頁の表に示した。

着床率については、各投与群とも有意な差はみられなかった。

40 ppm 投与群と 1000 ppm 投与群の F_{1b} と F_{2b} の胎児で、吸収胚の出現率が多く、生児数は少なかったが、200 ppm 投与群では変化はみられなかった。

性比、平均体重、平均頂尾長はどの世代の胎児にも一定の差がなく、薬剤投与による影響はないと考えられた。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して 1000ppm (P1: 雄 68.89mg/kg/日、雌 77.89mg/kg/日、P2: 雄 68.03mg/kg/day 雌 78.04mg/kg/日) と判断される。また、本剤を妊娠ラットに投与した場合、各投与群とも奇形発現率に有意な差がみられなかったことから、最高投与量の 1000ppm においても本剤のラットに対する催奇形性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

世 代 (胎児の世代)		P (F _{1b})				
投 与 量 (ppm)		対 照	40	200	1000	
親 動 床 物 所 見	1 群 当 り 動 物 数	5	5	5	5	
	死 亡 率 (%)	0	0	0	0	
	黄 体 数	17.3	19.2	20.8	17.8	
	着 床 数	15.0	13.8	17.4	14.0	
	着 床 率	87.0	71.9	83.7	78.7	
	生 存 胎 児 数	13.5	8.2	15.6	7.2	
	死 亡 胎 児 数	0.0	0.0	0.0	0.0	
	吸 收 胎 児 数	1.5	5.6	1.8	6.8	
胎 死 亡 吸 收 率	10.0	40.6	10.3	48.6		
胎 児 内 蔵 及 び 動 骨 格 物 検 査	生 存 胎 児 体 重 (g)	2.225	1.873	2.344	3.277	
	生 存 胎 児 体 長 (cm)	3.243	2.957	3.312	3.640	
	性 比 (雄/雌)	0.59	0.55	0.90	1.12	
	外 表	検 査 胎 児 数	54	41	78	36
	異 常 胎 児 数	0	0	0	0	
	検 査 胎 児 数	20	11	30	13	
	頭 蓋 骨 75% 以 上 形 成	20	11	30	13	
	鼻 骨 未 化 骨	8				
	前 頭 骨 未 化 骨	8	3	0	2	
	前 頭 骨・鼻 骨 未 化 骨					
	壁 状 頭 蓋 骨 未 化 骨	0	0	0	4	
	頭 頂 骨 間 未 化 骨	8	0	5	4	
	後 頭 骨 未 化 骨	16	0	23	4	
	舌 骨 未 化 骨	6	3	3	2	
	後 頭 骨 未 融 合					
	肋 骨 (左 右 の 数 異 常)	20	11	30	13	
	肋 骨 (1 本 過 剰)	4	8	17	8	
	波 状 肋 骨	0	0	0	3	
	肋 骨 (長 さ の 異 常)	0	0	1	2	
	肋 骨 (化 骨 の 異 常)	0	2	0	0	
	胸 骨 分 節 椎 体 未 化 骨	20	11	30	9	
	胸 骨 分 析 不 全	3	5	5	1	
	胸 骨 分 節 融 解					
	頸 椎 椎 体 未 化 骨	20	11	30	13	
	胸 骨 椎 体 未 化 骨	16	11	25	1	
	腰 椎 椎 体 未 化 骨	1	2	0	0	
	仙 椎 椎 体 未 化 骨	14	10	13	4	
	尾 椎 椎 体 未 化 骨	20	11	30	13	
	胸 骨 核 未 化 骨					
	腰 椎 核 未 化 骨					
	胸 骨 核 癒 着					
	腰 椎 椎 弓 未 化 骨	0	2	0	1	
仙 椎 椎 弓 未 化 骨	20	9	12	5		
坐 骨 未 化 骨	2	4	0	0		
恥 骨 未 化 骨	13	9	17	4		
前 肢 手 骨 未 化 骨	20	11	30	13		
前 肢 中 手 骨 未 化 骨	20	11	30	5		
前 肢 指 骨 未 化 骨	20	11	30	5		
後 肢 足 根 骨 未 化 骨	20	11	30	13		
後 肢 中 足 骨 未 化 骨	20	11	30	13		
後 肢 指 骨 未 化 骨	20	11	30	6		
前 腕 骨、尺 骨、橈 骨						
大 腿 骨、脛 骨、腓 骨						
の 肥 厚 と 短 小						
脛 骨、腓 骨 の 屈 曲						

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

世 代 (胎児の世代)		F _{1b} (F _{2b})			
投 与 量 (ppm)		対 照	40	200	1000
親 動 床 所 見	1 群 当 り 動 物 数	10	10	10	10
	死 亡 率 (%)	0	0	0	0
	黄 体 数	12.0	15.9	14.9	15.0
	着 床 数	10.9	14.8	13.8	14.3
	着 床 率	90.8	93.0	92.5	95.6
	生 存 胎 児 数	10.0	13.2	12.6	12.3
	死 亡 胎 児 数	0.1	0.1	0.1	0.0
	吸 収 胚 数	0.8	1.4	1.1	2.0
胚 死 亡 吸 收 率	7.3	9.8	8.1	14.0	
胎 児 内 蔵 及 び 動 骨 格 物 検 査	生 存 胎 児 体 重 (g)	2.464	2.412	2.547	2.540
	生 存 胎 児 体 長 (cm)	3.369	3.397	3.487	3.550
	性 比 (雄/雌)	1.20	0.80	0.75	1.06
外 表	検 査 胎 児 数	100	119	113	111
	異 常 胎 児 数	0	0	0	0
胎 児 内 蔵 及 び 動 骨 格 物 検 査	検 査 胎 児 数	70	83	78	77
	頭蓋骨 75%以上形成	70	83	78	77
	鼻 骨 未 化 骨				
	前 頭 骨 未 化 骨				
	前頭骨・鼻骨未化骨	1	3	4	4
	壁状頭蓋骨未化骨	8	11	3	1
	頭頂骨間未化骨	17	19	22	3
	後 頭 骨 未 化 骨	22	63	42	32
	舌 骨 未 化 骨	11	17	8	3
	後 頭 骨 未 融 合	8	5	1	0
	肋骨 (左右の数異常)	70	83	78	77
	肋骨 (1本過剰)	3	2	6	1
	波 状 肋 骨	2	3	0	0
	肋骨 (長さの異常)	0	2	0	0
	肋骨 (化骨の異常)				
	胸骨分節椎体未化骨	70	83	73	77
	胸 骨 分 析 不 全	4	10	8	1
	胸 骨 分 節 融 解	0	1	1	0
	頭 椎 椎 体 未 化 骨	70	83	78	77
	胸 骨 椎 体 未 化 骨	44	58	58	25
	腰 椎 椎 体 未 化 骨	8	1	0	0
	仙 椎 椎 体 未 化 骨	22	28	28	14
	尾 椎 椎 体 未 化 骨	70	68	78	76
	胸 骨 核 未 化 骨	15	19	10	10
	腰 椎 核 未 化 骨	1	1	0	0
	胸 骨 核 癒 着	6	4	3	1
	腰 椎 椎 弓 未 化 骨				
	仙 椎 椎 弓 未 化 骨	26	28	38	16
坐 骨 未 化 骨	8	2	0	0	
恥 骨 未 化 骨	20	23	23	7	
前 肢 手 骨 未 化 骨	70	83	78	77	
前 肢 中 手 骨 未 化 骨	70	83	78	77	
前 肢 指 骨 未 化 骨	70	83	77	77	
後 肢 足 根 骨 未 化 骨	70	83	78	77	
後 肢 中 足 骨 未 化 骨	70	82	88	77	
後 肢 指 骨 未 化 骨	70	83	78	77	
前腕骨、尺骨、橈骨 大腿骨、脛骨、腓骨 の 肥 厚 と 短 小	0	2	1	0	
脛骨、腓骨の屈曲	0	2	1	0	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

③ ラットを用いた胎児毒性／催奇形性試験

(資料 T24)

試験機関：Duphar B.V. (オランダ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley CD 系雌ラット、週齢：投与開始時点で約 14～16 週齢
群平均体重：約 260 g (交配後の投与開始時点)、1 群各 25 匹

試験期間：投与期間 10 日間 (妊娠 6～15 日まで)

(交配開始時：1987 年 10 月 19 日、生存動物屠殺終了日：11 月 13 日)

投与方法：検体を 1.0% (w/v) トラガカントゴム溶液に懸濁し、0、40、200 及び 1000 mg/kg の投与量を 10 mL/kg の容量で、妊娠 6 日から 15 日目までの 10 日間にわたって毎日 1 回強制経口投与した。交尾を確認した日を妊娠 0 日とし、妊娠 21 日目に動物を屠殺した。対照群には、1.0% トラガカントゴム溶液のみを同様に投与した。

用量設定試験：

観察・検査項目：

親動物：一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠の 0、6、11、16 及び 21 日に測定した。体重増加量は、妊娠の 0～6、6～11、11～16、16～21 及び 6～21 日にわたって計算した。摂餌量も、体重増加量と同一の期間について測定した。途中死亡動物について剖検し、妊娠 21 日目まで生存していた動物は屠殺して、帝王切開により胎児を取り出した。母動物の主要臓器の肉眼的検査並びに卵巣及び子宮の検査及び重量測定、黄体数、生存及び死亡胎児の匹数及び子宮内の位置、着床数、早期及び後期吸収胚数について検査した。また、着床痕数及び総胎盤重量も測定した。

生存胎児：性別、体重、外表異常並びに下記のように内臓及び骨格異常について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

各同腹児群のそれぞれ半数の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常及び骨格遅延について検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結 果： 試験結果の概要を以下及び末尾の表に示した。

親 動 物；

死亡及び一般状態；

死 亡； 試験期間中には、全群において死亡例はみられなかった。

一般状態； 妊娠 12 及び 13 日目に、1000 mg/kg 群の動物 1 匹に呼吸困難がみられ、体重減少及び摂餌量の低下が伴っていた。他には投与に関連した臨床徴候はみられなかった。

体重及び摂餌量； 投与初日のみに統計学的には有意ではないが極めて僅かな体重増加量抑制が全投与群にみられた。1000 mg/kg 群では、妊娠 6 日より以降に摂餌量が僅かに低下したが、統計学的には有意ではなかった。

繁殖性； 受胎率は全群において良好で 92~100%であり、投与の影響はみられなかった。

剖検所見； 1000 mg/kg 群における着床痕跡数が対照群よりも僅かに多く、胎盤の平均重量は対照群より僅かに小さく、統計学的に有意であった。その他の全ての同腹児データ並びに子宮及び卵巣重量は、全群において同等であった。全群において、2 または 3 匹の動物に肉眼的所見がみられたが、これらの全ては投与に関連しないものと考えられた。

生存胎児；

内臓異常； 投与に関連した内臓の奇形または異常は認められなかった。

骨格異常； 1000 mg/kg 群において、軽度の化骨及び軟骨形成の遅延がみられ、これらは極めて軽度の胎児毒性を反映しているものと考えられた。他には悪影響はみられなかった。

以上の結果より、テトラジホン原体を妊娠ラットに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量は 200 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 1000 mg/kg/日でも催奇形性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

結果の概要

投 与 群 (mg/kg/日)		0	40	200	1000	
1 群当り動物数		25	25	25	25	
親動物	途中死亡動物数	0	0	0	0	
	妊娠動物数	23	25	23	24	
	受胎率 (%)	92	100	92	96	
	群平均体重(妊娠 21 日目) (g)	419.0	410.0	418.0	413.3	
	体重増加量 (妊娠 6~21 日) (g)	36.0	35.6	39.4	29.9	
	平均摂餌量 (16~21 日) (g)	132.5	130.8	130.0	125.5	
	剖検所見	投与に関連した変化はみられなかった				
	着床所見	平均黄体数	19.5	18.2	17.7	18.1
		平均着床数	15.6	15.1	16.0	↑16.6
		平均生存胎児数	14.7	13.9	15.0	15.5
死亡胎児数 (後期)		0	0	0	0	
平均着床前死亡率%		16.0	15.0	7.6	6.2	
平均着床後死亡率%		5.6	8.2	7.0	6.8	
着床率%		83.4	92.6	93.2	91.3	
総胎盤重量 (g)		0.52	0.53	0.52	↓0.49	
胎児動物	平均体重 (g)	4.25	4.30	4.37	4.28	
	性 比 (雄/雌)	1/1.1	1/1.0	1/1.3	1/1.0	
	外表・内臓異常	検査胎児数	23	25	23	24
		動脈管；部分的な閉鎖	0.00	0.04	0.35	0.42
		動脈管；閉鎖	0.00	0.00	0.00	0.04
		肺；部分的な膨張	0.52	0.40	0.52	0.92
		肺—大きな膨張	0.09	0.08	0.57	0.42
		尿管水腫；軽度	0.65	0.92	0.91	1.17
		尿管水腫；中等度	0.04	0.12	0.17	0.04
		尿管水腫；重度	0.00	0.00	0.04	0.00
		腎盂拡張；軽度	0.17	0.04	0.04	0.00
		腎盂拡張；中等度	0.00	0.04	0.04	0.00
		網膜皺壁形成；軽度	0.26	0.64	0.74	0.71
		網膜皺壁形成；中等度	0.00	0.08	0.17	0.04
		網膜皺壁形成；重度	0.00	0.04	0.00	0.00
		変位した精巣	0.04	0.28	0.17	0.29
		変位した腎臓	0.26	0.20	0.13	0.25
		肝臓の出血	0.13	0.16	0.22	0.33
		鼻孔；拡張	0.04	0.04	0.09	0.08
		鼻孔；収縮	0.35	0.32	0.48	0.42
		よじれた尿管；軽度	0.61	0.16	0.17	0.33
		よじれた尿管；中等度	0.00	0.36	0.65	0.71
		沈着物；鼻孔内	0.78	0.40	0.35	0.63
		沈着物；気管内	2.39	1.92	2.48	2.17
		沈着物；心嚢	1.57	0.84	1.48	1.42
		沈着物；横隔膜	0.09	0.04	0.04	0.04

↓ : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結果の概要—続き—

投 与 群 (mg/kg/日)		0	40	200	1000
外 表 ・ 内 臓 異 常	かま状の気管	0.35	0.28	0.17	0.29
	食道内の部分的な皺壁形成；減少	1.00	0.52	0.61	0.58
	食道内の部分的な皺壁形成；欠如	0.04	0.28	0.35	0.33
	前頭部血腫	0.3	0.3	0.1	0.5
	脳周囲血腫	0.7	0.2	0.2	0.7
	頭骨周囲血腫	0.3	0.0	0.1	0.0
	腹腔内血腫	0.6	0.2	0.2	0.3
	その他血腫	0.0	0.0	0.1	0.0
	胸腔リンパ節；拡大	0.5	0.3	0.3	0.3
胎 児 動 物	骨格異常				
	泉門の幅；正常	0.04	0.00	0.09	0.00
	泉門の幅；中等度の拡大	0.87	0.80	1.74	1.08
	泉門の幅；大きく拡大	6.30	6.12	5.70	6.67
	肋骨の本数；<13：13	0.00	0.00	0.04	0.00
	肋骨の本数；13：13	6.69	6.76	7.39	7.42
	肋骨の本数；13：14	0.17	0.16	0.09	0.17
	肋骨の本数；14：14	0.09	0.00	0.00	0.17
	非対称の胸骨分節	1.26	0.60	1.35	1.58
	非対称の椎骨	0.22	0.36	0.17	0.17
骨 格 検 査	胸骨の軟骨に穴	0.87	0.92	1.04	1.42
	頭骨の重度の化骨遅延	0.74	1.28	0.74	1.58
	舌骨；遅延	0.43	0.32	0.43	0.71
	舌骨；未化骨	0.61	0.64	0.22	1.08
	恥骨遅延	0.65	1.00	0.52	1.00
	疎性軟骨；第10肋骨	0.22	0.44	0.57	0.33
疎性軟骨；第11肋骨	0.17	0.20	0.39	0.33	

↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ 原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 T25)

試験機関： Toxicol Laboratories (英国)
[GLP 対応]

報告書作成年： 1990 年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト妊娠雌ウサギ、約 4~5.5 ヶ月齢、
1 群 18 匹、交尾時体重範囲； 3.2~4.0 kg

投与期間： 1989 年 6 月 12 日~1989 年 7 月 13 日 (交配開始~帝王切開終了)

投与方法： 検体を 1%のトラガカント水溶液に懸濁して、90、270 および 810 mg/kg の
投与レベルで妊娠後 7 日目から 19 日目までの 13 日間、毎日 1 回経口投与し
た。対照群には 1%のトラガカント水溶液を同様に投与した。交尾した日を
妊娠 0 日とした。

試験項目：

親動物： 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 日、3 日、7~19 日、22 日、25 日
及び 28 日に体重を測定した。摂餌量は妊娠 3 日から 25 日までは 2 日間隔で
測定し、妊娠 25 日~28 日は 3 日間の摂餌量を測定した。

妊娠 28 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数
等を検査した。

生存胎児； 体重および外表異常の観察を行った後、内臓観察および性別の確認を行った。
その後骨格標本を作成し、骨格異常の有無および化骨進行度を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結 果： 次表に示す。

投与群 (mg/kg/day)		対 照	90	270	810		
1 群当り動物数		18	18	18	18		
死 亡 率 (%)		16 (89)	18 (100)	16 (86)	17 (94)		
検査対象母動物数		14	18	14	11		
親 動 物	一 般 状 態	下痢 2 匹 呼吸器疾患 1 匹 排糞量減少 2 匹	排糞量減少 5 匹	流産 2 匹 排糞量減少 11 匹	流産 6 匹 排糞量減少 18 匹		
	死亡および途中屠殺動物数 (含流産)		1	0	2	6	
	体 重 増 加 量 (kg)	妊娠 0~7 日	0.12	0.12	0.17	0.14	
		妊娠 7~19 日	0.28	0.23	0.17*	0.14**	
		妊娠 19~28 日	0.23	0.21	0.22	0.06**	
	摂 餌 量 (g/day)	妊娠 3~7 日	124	134	145	140	
		妊娠 7~19 日	159	145	132*	106**	
		妊娠 19~23 日	153	141	130	103**	
		妊娠 23~28 日	129	137	146	133	
	剖 検 所 見 (流産、呼吸器疾患 動物を除く)		異常なし	腎の片側性肥大 1 匹	異常なし	異常なし	
	着 床 所 見	黄 体 数		11.7	1.4	11.4	11.8
		着床数 (%)		10.1 (86)	9.0 (80)	7.8 (70)	9.7 (83)
		生 存 胎 児 数		9.6	8.5	6.8**	8.8
		死亡・ 吸収率 (%)	着床前	14	20	30*	17
着床後	5		6	12	10		

*: p<0.05, **: p<0.01 (Student の t 検定または Dunn の多重比較検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		対照	90	270	810
検査胎児数		135	153	95	97
性比 (雄/雌)		1.17	1.08	1.00	0.52**
胎児体重 (g)	雄	36.8	36.3	40.7*	34.7
	雌	36.0	36.1	38.7	33.3
奇形胎児数 (%)		0 (0.0)	1 (0.6)	5 (6.4)*	3 (3.8)
胎児 外表および 内臓検査	奇形胎児数 (%)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	3 (3.8)
	口蓋裂				1
	外脳症		1		1
	脳低形成		1		
	短鼻			1	
	舌脱出			1	
	大動脈弓拡張				1
	肺動脈拡張			1	
	心形態異常			1	
	前肢形成不全				1
異常胎児数 (%)		14 (12.4)	19 (11.0)	6 (5.4)	7 (8.6)
胎児 主な症例	脳室拡張				1
	左総頸動脈分岐異常	11	15	2	3
	前肢湾曲	3	1	2	4
	未熟胎児			1	4**
奇形胎児数 (%)		0 (0)	1 (0.6)	5 (6.4)*	2 (3.0)
胎児 骨格検査	口蓋裂				1
	頭蓋骨形成				1
	頭頂骨前頭骨未化骨		1		
	短鼻			1	
	腰椎椎体不相称			1	
	肋骨癒合			1	
異常胎児数 (%)		23 (14.6)	10 (7.0)	10 (9.1)	11 (15.0)
胎児 骨格 主な症例	頸椎椎体化骨遅延			1	
	胸椎椎体分裂		1	1	
	胸椎椎体形態異常			1	
	肋骨変形			2	1
	第1胸骨化骨遅延			1	
	第2胸骨化骨遅延		1	1	1
	胸骨核形態異常	2	4	3	5
	胸骨核癒合			2	
	恥骨未化骨	6	2	3	
	恥骨化骨遅延	13	3	4	8
	中手骨未化骨				1
	節骨未化骨				1
	距骨未化骨	1		1	4
胎児 変異および 化骨進行度	胸椎数 13	42	55	39	25
	腰椎数 6	20	20	15	7
	腰椎数 8	9	15	4	9
	尾椎数 ≤14	27	31	21	23
	尾椎椎体数 ≤6	80	84	49	53
	過剰肋骨	73	91	54	51
	第5胸骨化骨遅延	31	20	13	13
	第6胸骨化骨遅延	13	3*	3*	7
第5胸骨未化骨延	30	33	11	19	
第6胸骨未化骨延	16	5	6	5	

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Student の t 検定または Dunn の多重比較検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

親動物では、270 および 810 mg/kg 投与群で、それぞれ 2 および 6 例に流産がみられた。これらの投与群では体重増加量および摂餌量の低下もみられた。また、用量相関的な排糞量の低下がみられ、810 mg/kg 投与群では投与したテトラジホンに起因すると思われる糞の白色化がみられた。

妊娠率および着床数には変化がみられなかったが、270 および 810 mg/kg 投与群では着床後の胚死亡に増加傾向がみられた。なお、270 mg/kg 投与群でみられた着床前胚死亡率の増加は、着床後に検体投与を開始したので、テトラジホン投与の影響ではないと判断された。

胎児動物では、胎児体重および胎盤重量の軽度な低下が 810 mg/kg 投与群にみられたが、統計学的に有意差がみられないことから、同腹児数のバラツキによる変化であると考えられた。810 mg/kg 投与群にみられた未熟胎児発現および化骨遅延を除いて、各投与群にみられた胎児の奇形および異常はいずれも偶発的に発現するタイプのものであり、その発現率も自然発生の範囲であることから、テトラジホンの投与とは関連のない変化であると判断された。

したがって、無毒性量は親動物に対して 90mg/kg/日、胎児動物に対しては 270mg/kg/日と判断される。また最高投与量の 810 mg/kg/day でも催奇形性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および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

(10) 変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料 T26)

試験機関： 残留農薬研究所
報告書作成年： 1978年

検体の純度：

試験方法： ヒステジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *hcr* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体を溶解させるために、DMSO を用いた。試験濃度は 10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の範囲で 5 用量とした。

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridine 及び 2-nitrofluorene では S-9 の添加なしで、また、2-aminoanthracene では、S-9 の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、テトラジホン原体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA 1535	TA 100	TA 1537	TA 1538	TA 100
溶媒 対照 (DMSO)		-	14	5	116	4	13	22
			20	2	123	8	20	21
テトラ ジホン	10	-	17	4	106	3	11	22
			17	7	137	5	11	27
	50	-	13	6	118	10	9	38
			12	6	120	7	14	25
	100	-	19	0	80	2	11	17
			13	4	121	7	14	24
	500	-	13	4	108	0	12	13
			17	0	83	6	8	20
	1000	-	13	7	88	4	18	26
			12	9	91	12	15	18
	5000	-	13	3	82	8	7	16
			12	7	93	1	14	18
溶媒 対照 (DMSO)		+	9	3	115	12	18	13
			13	5	130	2	18	27
テトラ ジホン	10	+	10	1	119	7	17	30
			12	2	91	5	18	26
	50	+	17	7	114	9	20	22
			19	2	117	10	14	28
	100	+	15	5	118	5	13	25
			8	3	118	8	12	28
	500	+	16	3	92	8	20	22
			13	4	110	5	19	17
	1000	+	15	6	127	3	11	23
			15	7	106	6	6	26
	5000	+	15	5	102	5	12	25
			11	7	103	2	18	25
2- amino- anthra- cene	10	-	17	12	137	6	22	47
			22	4	146	13	21	33
	10	+	176	194	>3000	654	>3000	>3000
			198	210	>3000	562	>3000	>3000
陽性 対照		-	>2000 ^a	808 ^b	1108 ^c	>10000 ^d	>3000 ^e	301 ^f
			>2000	848	1030	>10000	>3000	322

- 注) a) 0.25 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2
 b) 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ β -propiolactone
 c) 0.05 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2
 d) 200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 9-aminoacridine
 e) 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 2-nitrofluorene
 f) 0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② 細菌を用いた DNA 修復性試験

(資料 T26)

試験機関： 残留農薬研究所
報告書作成年： 1978 年

検体の純度：

試験方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H17) 及び欠損株 (M-45) を用い、DNA 損傷の誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

試験濃度は 2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ を最高用量とする 5 用量 (20~2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$) とした。

試験結果：

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0
テトラジホン	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
Kanamycin	10	4.5	4	0.5
Mytomycin C	0.1	9	0	9

検体投与群では両株に全く生育阻止を認めなかった。

一方、陰性対照として用いた Kanamycin では、組換修復機構保持株 (H17) に比べ、修復機構欠損株 (M-45) に著明な生育阻止帯を生じ、陽性対照として用いた Kanamycin では、両株に同程度の生育阻止帯を認めた。

以上の結果より、テトラジホン原体は DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

③ チャイニーズハムスターの肺細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (資料 T27)

試験機関：RCC Notox B.V. (オランダ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験系：チャイニーズハムスターの継代培養した肺細胞 (V79)

試験方法：代謝活性化 (S9 mix) の非存在下及び存在下における HPRT 座位における前進突然変異誘発性を試験した。

ジメチルスルホキシド (DMSO) を溶媒として用いた用量設定試験の結果に基づいて、代謝活性化の非存在下においては 3~333 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、その存在下においては 1~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲のそれぞれ 5 及び 4 濃度を用量として用いた。

陽性対照物質として、代謝活性化の非存在下ではメタンスルホン酸エチル (EMS)、その存在下ではジメチルニトロソアミン (DMN) を用いた。

試験は独立した 2 回反復により実施した。

結果：試験結果を次頁以降の表に示す。

検体は、代謝活性化の有無にかかわらず突然変異コロニー数の増加を誘発しなかった。

一方、両陽性対照には明らかな突然変異コロニー数の増加がみられた。従って、試験条件は適切であり、代謝活性化系が適切に機能したと結論できる。

結論：以上の結果より、テトラジホン原体は代謝活性化を含む本条件下で遺伝子突然変異性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

1 回目の試験

S9 mix の有無	試験群 (μ g/mL)	処理 時間	0日の クローニング ^a 効率 (対照に 対する%)	7日の クローニング ^a 効率 (絶対%)	プレート当りの 突然変異 コロニー数	突然変異 発現頻度 /生存細胞 10^5 個
-	DMSO	2 時間	100	71	2.7	3.8
	3		87	62	1.0	1.6
	10		103	57	1.5	2.6
	33 ^a		124	61	2.4	4.0
	100 ^a		130	49	1.2	2.4
	333 ^a		84	84	2.3	2.8
	EMS (6 mM)		114	106	12.1	11.5
+	DMSO	2 時間	100	132	1.6	1.2
	1		101	118	1.2	1.0
	10		124	134	2.0	1.5
	100 ^a		120	91	1.8	2.0
	1000 ^a		125	106	2.3	2.2
	DMN (8 mM)		122	98	7.1	7.2

^a 処理用溶液中に沈殿生成がみられた。

EMS： メタンスルホン酸エチル

DMN： ジメチルニトロソアミン

2 回目の試験

S9 mix の有無	試験群 (μ g/mL)	処理 時間	0日目の クローニング ^a 効率 (対照に 対する%)	7日目の クローニング ^a 効率 (絶対%)	プレート当りの 突然変異 コロニー数	突然変異 発現頻度 /生存細胞 10^5 個
-	DMSO	2 時間	100	108	3.0	2.8
	3		111	111	2.2	2.0
	10		121	108	3.0	2.8
	33 ^a		174	85	2.1	2.5
	100 ^a		133	106	2.3	2.2
	333 ^a		172	118	1.8	1.5
	EMS (6 mM)		113	119	30.7	25.9
+	DMSO	2 時間	100	112	1.8	1.6
	1		97	106	2.5	2.4
	10		67	103	1.9	1.8
	100 ^a		72	103	2.6	2.5
	1000 ^a		54	114	2.6	2.3
	DMN (8 mM)		71	113	10.7	9.5

^a 処理用溶液中に沈殿生成がみられた。

EMS： メタンスルホン酸エチル

DMN： ジメチルニトロソアミン

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ ヒトリンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 T28)

試験機関：Huntingdon Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：

試験方法： 予備試験として健常人から得たリンパ球を、PHA (2%v/v) を添加した RPMI 1640/FCS 培養液で 48 時間培養後、代謝活性系 (S9-Mix) を添加したもの、および、添加しないものの 2 つの培養系を作製し、検体を DMSO により調製し、0、0.39、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 および 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 2 時間にわたり暴露した。その後、細胞を回収し PHA を含まない培養液に懸濁し、20 時間にわたり培養した。コルヒチンを最終濃度 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の割合で加え、培養を停止させ、細胞のスライド標本を作製し、有糸分裂数を鏡検した。この結果、本試験の濃度を代謝活性系では 0.75、3.75、7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、代謝非活性化系では、9、45、90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。本試験の手順は、予備試験と同様に行なった。また、本試験では実験を 2 連で行い、各々得られたスライドについて原則として 100 個の細胞の染色体異常数を数えた。代謝非活性化系における陽性対照物としてメタンスルホン酸エチルを、代謝活性化系における陽性対照物として、シクロホスファミドを用いた。

結果： 得られた結果のまとめを次表に示す。

その結果、代謝活性化酵素系の有無に係らず本剤処理による染色体異常細胞の発現は認められなかった。

一方、陽性対照物質処理細胞では著しい染色体異常細胞発現率の増加が認められた。

以上の結果、テトラジホン原体はヒトリンパ球に対する染色体異常誘発性を有しないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

代謝活性化の有無 (+/-)	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	観察細胞数	染色体異常数										ギャップを除く平均染色体異常発現率 (%)	評価	
				IBF	BWF	BF	I	C	SM	A	GT	ギャップ				
												ISO	CHR			
-	溶媒対照 (DMSO)	0	400	2	5						7		2	3	3.25	-
	テトラジホン	9	200	1			1							4	1.5	-
		45	200	3	7				2	4			1		6.5	
		90	200	1	2				1	4			3	4	3	
溶媒対照 (メタンスルホン酸エチル)	500	200	18	88	3	4		6	26			6	12	45***	+	
+	溶媒対照 (DMSO)	0	200	1	4				2	13			1	4	4.75	-
	テトラジホン	0.75	200	1	2					3			3		3	-
		3.75	200	4	3					3			1	2	4.5	
		7.5	200	1	2					2				3	2.5	
	溶媒対照 (蒸留水)	0	200	2	1					2				1	2	-
	陽性対照 (シクロフェスファミド)	20	200	6	71	2	4	1	13	62	2	9	19	42.5	+	

***: $p < 0.001$ で統計学的に有意

IBF: フラグメントを有する同位染色体分体切断

BWF: フラグメントを有する染色体分体切断

BF: フラグメントを有さない染色体分体切断

I: 交換

C: 転移

SM: 単一細粉

A: 無動原体フラグメント

GT: 10ヶ以上の異常のみられた細胞

ISO: 同位染色体分体ギャップ

CHR: 染色体分体ギャップ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑤ ラットを用いた小核試験

(資料 T29)

試験機関：化合物安全性研究所（日本）

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

供試動物：Crj:CD(SD) IGS 系雄性ラット、6～7 週齢、1 群 5 匹、体重範囲：197～216 g

試験方法：被験物質を 1 w/v%CMC 溶液に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg/day の用量を 24 時間間隔で 2 回経口投与した。陰性対照群には 1 w/v%CMC 溶液を同様に投与し、陽性対照群には、20 mg/kg のシクロホスファミド (CPP) を単回経口投与した。最終投与後 24 時間に動物を屠殺し、大腿骨骨髓の塗抹標本を作製、メタノール固定後、0.005%アクリジンオレンジ溶液で染色した。各動物につき 2000 個（標本につき 1000 個）の幼若赤血球から、小核を有する幼若赤血球の比率（小核出現率）を求めた。さらに、各動物につき 1000 個（標本につき 500 個）の赤血球を計数し、幼若赤血球の比率を求めた。

用量設定根拠：

試験結果：各群の小核出現率および幼若赤血球の比率を下表に示す。

被験物質投与群に、被験物質投与による毒性症状並びに剖検における肉眼的異常は認められなかった。

いずれの被験物質投与群にも小核赤血球数の統計学的に有意な増加は認められなかった。また、幼若赤血球の割合にも変化は認められなかった。

一方、陽性対照 (CPP) 投与群では、小核を有する幼若赤血球の統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、本剤はラットの骨髓の幼若赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

[小核出現率および幼若赤血球の比率]

検査 時期 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/day)	性別	動物数	MNPCN (‰)	PCE (%)
24	溶媒対照 (1%CMC 溶液)	—	雄	5	0.16±0.08	75.4±10.1
	被験物質	500	雄	5	0.19±0.14	73.3±3.4
		1000	雄	5	0.20±0.09	74.2±6.0
		2000	雄	5	0.24±0.09	76.4±7.4
	陽性対照 (CPP)	20	雄	5	3.58±0.55↑	55.8±15.9↑

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

MNPCN : 幼若小核赤血球 (2000 個の幼若赤血球と小核を有する幼若小核赤血球の比率、小核出現率)、PCE : 幼若赤血球 (1000 個の赤血球と幼若赤血球との比率)

CPP ; cyclophosphamide

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑥ マウスの骨髄細胞を用いた小核試験

(資料 T30)

試験機関：RCC Notox B.V. (オランダ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

供試動物： Swiss 系マウス (SPF) 雌雄、試験開始時約 8 週齢

試験開始時体重：雄 24.3~33.0 g、雌：17.8~23.1 g、1 群雌雄各 5 匹

試験方法： 検体をコーンオイルに懸濁後、5000 mg/kg を胃ゾンデで単回経口投与 (10 mL/kg 体重) した。溶媒 (コーンオイル) のみの対照群 (3 反復)、検体投与群 (3 反復) 及び陽性対照群 (シクロホスファミド 50 mg/kg、1 反復) を設けた。検体及び溶媒の投与後 24、48 時間及び 72 時間 (陽性対照群は、投与後 48 時間) に動物を屠殺して、大腿骨を採取した。それぞれの大腿骨から骨髄細胞を採取し、スライド上に塗抹し、固定後ギムザ染色して鏡検した。動物ごとに 1000 個の多染性赤血球を観察して、小核を有する多染性赤血球数をカウントし、また正染性赤血球数もカウントした。

用量設定根拠

結果： 小核出現頻度の結果を、次頁の表に示した。

検体投与群と溶媒対照群との間に差は認められなかった。一方、陽性対照群の小核出現頻度は有意に増加した ($p \leq 0.05$)。

溶媒対照群と検体投与群の間には、正染性赤血球数のパーセントに統計学的な有意差はみられず、検体には細胞毒性はないと判断された。

以上の結果から、本試験条件下において、テトラジホン原体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

観察結果

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	多染性赤血球 1000個当りの小核を 有する細胞数 (平均±標準偏差) ^a	多染性赤血球/ 正染性赤血球の比率 (平均±標準偏差)
24	溶媒 ^b	-	雄	5	0.8 ± 1.1	0.80 ± 0.29
			雌	5	0.6 ± 0.9	1.42 ± 0.12
	検体	5000	雄	5	0.4 ± 0.9	1.19 ± 0.35
			雌	5	0.6 ± 0.9	1.56 ± 0.20
48	溶媒 ^b	-	雄	5	0.2 ± 0.4	1.38 ± 0.41
			雌	5	0.2 ± 0.4	1.30 ± 0.22
	検体	5000	雄	5	0.4 ± 0.9	1.34 ± 0.29
			雌	5	0.2 ± 0.4	1.59 ± 0.50
	陽性対 照 ^c	50	雄	5	15.0 ± 3.4*	0.96 ± 1.29
			雌	5	10.4 ± 1.1*	0.44 ± 0.07
72	溶媒 ^b	-	雄	5	0.2 ± 0.4	1.83 ± 0.64
			雌	5	0.0 ± 0.0	2.12 ± 0.37
	検体	5000	雄	5	0.0 ± 0.0	1.91 ± 0.79
			雌	5	0.6 ± 0.9	1.52 ± 0.29

^a 投与群当り動物5匹

^b コーンオイル

^c シクロホスファミド

* 対応する対照群と有意差あり (Wilcoxonの順位和検定、 $p \leq 0.05$)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(11) 生体の機能に及ぼす影響

一般薬理試験

(資料 T31)

試験機関： Huntingdon Recherche Centre Ltd. (英国)

報告書作成年： 1991年

検体の純度：

① マウスの一般状態に及ぼす作用

供試動物： ICR (CD-1) 系マウス、約6週齢、1群雄各4例
体重範囲；23~26 g

方 法： 試験前夜から絶食したマウスに、溶媒 (0.5%CMC) または溶媒に懸濁した 200、600 および 2000 mg/kg の検体を経口投与した。投与直前および投与後 30分、60分、120分、240分、24時間に Irwin の多次元観察法による一般状態の観察を行った。なお、投与量は経口投与した場合のマウスの LD₅₀ 値を参考にして設定した。

結 果： いずれの投与群にも行動、自律神経の失調等の変化が全く認められなかった。したがって、検体のマウスの一般状態に対する作用はないと判断された。

② 麻酔イヌの呼吸循環器系に及ぼす作用

供試動物： ビーグル犬、8~11ヶ月齢、雄3例
体重範囲；12.9~13.6 kg

方 法： 溶媒 (0.5%CMC) および溶媒に懸濁した検体 2000 mg/kg を麻酔した十二指腸内投与した。投与容量は 4 mL/kg とし、溶媒投与後 2 時間に検体を投与した。溶媒を投与する 30 分前から検体投与後 2 時間まで、心拍数、血圧 (収縮期、拡張期および平均)、最大抽出圧、呼吸数、呼吸量、大腿動脈血流量および血管抵抗性、心電図 (第 2 誘導) を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

結 果： いずれのイヌにも検体投与による心拍数、血圧、呼吸数、呼吸量、血流量、血管抵抗性および心電図の変化が認められなかった。したがって、検体の呼吸循環器系に対する作用はないと判断された。

③ マウスにおける Hexobarbital 誘発睡眠時間に及ぼす作用

供試動物： ICR (CD-1) 系マウス、約 6 週齢、1 群雄各 5 例
体重範囲： 雄 22~26 g、雌 18~23 g

方 法： 試験前夜から約 18 時間絶食したマウスに、溶媒 (0.5%CMC) または溶媒に懸濁した 200、600 および 2000 mg/kg の検体を経口投与した。その 30 分後に 100 mg/kg の Hexobarbital を腹腔内投与し、32°Cのプレート上で正向反射消失から回復までの時間を測定した。なお、陽性対照群には検体の代わりに 0.5%CMC に懸濁した 20 mg/kg の Chlorpromazine-HCl を経口投与した。

結 果： 各群の平均睡眠時間を下表に示した。

群	投 与 薬 物	投 与 量 (mg/kg)	睡 眠 時 間 (分)	
			雄	雌
1	溶 媒	—	36.5	33.7
2	テトラジホン	200	62.5***	40.9
3	テトラジホン	600	51.1*	40.2
4	テトラジホン	2000	61.4***	33.9
5	Chlorpromazine-HCl	20	83.2***	81.8***

* : $p < 0.05$ *** : $p < 0.001$

雌ではいずれの投与群にも検体投与による睡眠時間の変化が認められなかったが、雄では検体の要領にかかわらず睡眠時間の有意な延長が認められた。しかし、用量相関的な睡眠時間の変化は認められなかった。一般に、この変化は検体の CNS 抑制作用が Hexobarbital によて付加されたか、あるいは検体が Hexobarbital の代謝を抑制した為に起こると考えられる。陽性対照群では雌雄ともに睡眠時間の有意な延長がみとめられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

④ マウスにおける Metrazol 誘発痙攣に及ぼす作用

供試動物： ICR (CD-1) 系マウス、4~6 週齢、1 群雄 10 例
体重範囲； 21~27 g

方 法： 試験前夜から絶食したマウスに、溶媒 (0.5%CMC) または溶媒に懸濁した 200、600 及び 2000 mg/kg の検体を経口投与し、30 分後に蒸留水に溶解した 85 mg/kg の Metrazol を皮下投与した。Metrazol 投与後 60 分間の間代性痙攣、強直性痙攣および死亡の有無を観察するとともに、最初の痙攣発現時間を測定した。なお、陽性対照群には、検体の代わりに 30 mg/kg の 0.5%CMC に懸濁した Phenobarbital を経口投与した。

結 果： 各群の痙攣発現時間、間代性痙攣発現数、強直性痙攣発現数および死亡動物数を次頁に示した。

群	投 与 薬 物	投与量 (mg/kg)	痙攣発現時間(分)	間代性痙攣発現数	強直性痙攣発現数	死亡動物数
1	溶 媒	—	11.60	9/10	1/10	1/10
2	テトラジホン	200	5.75	10/10	1/10	1/10
3	テトラジホン	600	10.95	9/10	2/10	2/10
4	テトラジホン	2000	18.35	8/10	0/10	0/10
5	Phenobarbital	30	60.00***	0/10***	0/10	0/10

*** : p<0.001 (Student の t 検定または Fisher の直接確率計算法)

高用量群において痙攣発現時間の軽度な遅延が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。また、いずれの検体投与群にも、間代性痙攣発現数、強直性痙攣発現数および死亡動物数に検体投与の影響が認められなかった。一方、陽性対照群では痙攣発現が全く認められなかった。

したがって、検体には Metrazol 誘発痙攣を抑制する作用がないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑤ ラットの体温に及ぼす作用

供試動物： Wistar 系雄ラット、約 9 週齢、1 群雄 10 例

体重範囲： 173~212 g

方 法： 試験前夜から約 19.5 時間絶食したラットに、溶媒（0.5%CMC）または溶媒に懸濁した 200、600 及び 2000 mg/kg の検体を経口投与した。体温体温計を用いて、直腸温を検体投与の 2 時間前、1 時間前および投与直前に測定するとともに、検体投与後 5 分、15 分、30 分、60 分、90 分および 120 分後にも測定した。なお、陽性対照群には検体の代わりに 0.5%CMC に懸濁した 50 mg/kg の Aminopyrine を経口投与した。

結 果： 各群の平均体温の経時変化を下表に示した。

群	投 与 薬 物	投 与 量 (mg/kg)	平 均 直 腸 体 温 (°C)						
			投与前	5 分	15 分	30 分	60 分	90 分	120 分
1	溶 媒	—	36.4	36.5	36.6	36.7	36.6	36.6	36.4
2	テトラジホン	200	36.4	36.6	36.7	36.7	36.6	36.6	36.4
3	テトラジホン	600	36.3	36.5	36.6	36.6	36.5	36.5	36.4
4	テトラジホン	2000	36.4	36.6	36.7	36.8	36.7	36.6	36.5
5	Aminopyrine	50	36.4	36.5	36.5	36.4*	35.9***	35.6***	35.8***

* : p<0.05、*** : p<0.001 (Student の t 検定)

検体投与群には、検体投与後 120 分まで全く体温の変化が認められなかった。一方、陽性対照群では Aminopyrine 投与後 30 分から 120 分まで有意な体温の低下が認められた。したがって、試験物質の体温に対する作用はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑥ マウスにおける腸管炭末輸送に及ぼす作用

供試動物： ICR (CD-1) 系マウス、約 6 週齢、1 群雄 10 例
体重範囲： 23~28 g

方 法： 試験前夜から絶食したマウスに、溶媒 (0.5%CMC) または溶媒に懸濁した 200、600 及び 2000 mg/kg の検体を経口投与し、45 分後に蒸留水中に 5% の濃度で懸濁した薬用炭末を 1 例につき 0.25 mL 経口投与した。炭末を投与した 30 分後に、マウスを屠殺し、消化管を摘出して幽門から盲腸までの全長および幽門から移動した炭末の最先端までの長さを測定した。なお、陽性対照群には検体の代わりに、0.5%CMC に懸濁した硫酸アトロピンを経口投与した。

結 果： 各群の平均炭末移動率 (移動距離/全長×100) を下表に示した。

群	投 与 薬 物	投 与 量 (mg/kg)	炭末移動率 (%)
1	溶 媒	—	48.4
2	テトラジホン	200	52.3
3	テトラジホン	600	48.8
4	テトラジホン	2000	49.8
5	Atropinesulphate	100	32.1***

*** : $p < 0.001$ (Student の t 検定)

検体投与群では、投与用量にかかわらず炭末移動率の変化が認められなかった。一方、陽性対照群では有意な炭末移動率の低下が認められた。したがって、検体の腸管運動に対する作用はないと判断された。

⑦ モルモット摘出回腸の自動運動に及ぼす作用

供試動物： Dunkin-Hartley 系モルモット、約 2 ヶ月齢、雄 3 例
体重範囲： 250~300 g

方 法： モルモットから摘出した約 2 cm の回腸を 37°C、酸素 95%、炭酸ガス 5% に設定した organ bath 中で 15 mL の Tyrode 液中に懸下した。Tyrode 液中で約 15 分間安定化させた後、最終濃度で 10^{-2} M の溶媒 (DMSO) および 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} M に相当する検体を含む Tyrode 液に 2 分間懸下した。なお、各濃度の検

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

体処理には 5 分間の間隔を設けた。陽性対照薬剤には 10 ng/mL の Acetylcholine chloride を用いた。

結 果： 各薬剤処理時のモルモット摘出回腸の伸縮量を下表に示した。

群	投 与 薬 物	処 理 濃 度	平均伸縮量 (mm)
1	溶 媒	10^{-2} M	-0.6
2	テトラジホン	10^{-7} M	0.1
3	テトラジホン	10^{-6} M	1.1
4	テトラジホン	10^{-5} M	0.3
5	Acetylcholine chloride	10 ng/mL	85.1

溶媒 (DMSO) または 10^{-7} ~ 10^{-5} M の検体を処理した場合、摘出回腸の運動はほとんど認められなかったが、Acetylcholine chloride を処理した場合には著しい収縮が認められた。したがって、検体の摘出回腸の自動運動に対する作用はないと判断された。

⑧ ラット摘出子宮の運動に及ぼす作用

供試動物： Wistar 系ラット、約 9 週齢、非妊娠雌 3 例
体重範囲；150~170 g

方 法： ラットの摘出した約 3 cm の子宮角を 32°C、酸素 95%、炭酸ガス 5%に設定した organ bath 中で 15 mL の De Jalons 液中に懸下した。De Jalons 液中で約 15 分間安定化させた後、2 濃度の Methachline を処理して、摘出標本の通導性を確認した上で、最終濃度で 10^{-2} M の溶媒 (DMSO) および 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} M に相当する検体を含む De Jalons 液に 2 分間懸下した。なお、各濃度の検体処理には 5 分間の間隔を設けた。

結 果： 各薬剤処理時のラット摘出子宮の伸縮量を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

処理薬物	処理濃度	収 縮 量 (mm)		
		動物番号 1	動物番号 2	動物番号 3
Methacholine	1 µg/mL	145	>192	—
Methacholine	200 ng/mL	—	—	60
溶 媒 (DMSO)	10 ⁻² M	0	0	0
テトラジホン	10 ⁻⁷ M	0	0	0
テトラジホン	10 ⁻⁶ M	0	0	0
テトラジホン	10 ⁻⁵ M	0	0	0
Methacholine	1 µg/mL	148	>235	—
Methacholine	200 ng/mL	—	—	73

検体を摘出子宮に処理した場合、全く伸縮が認められず、したがって試験物質の鎮痙作用はないと判断された。

⑨ マウスの協調運動に及ぼす作用

供試動物： ICR (CD-1)、約 5 週齢、1 群雌 10 例

体重範囲： 17~22 g

方 法： 試験には、1 分間に 4 回転から 40 回転まで一定の割合で回転数の増加する径 3 cm の回転棒を用いた。検体投与の 2 日前及び 1 日前に、最低速度で回転している回転棒に動物を乗せ、歩行訓練を行った。試験日の朝にも同様な操作で回転棒上に動物を乗せ、落下するまでの時間（歩行時間）を測定し、その成績を基にして無作為に群分けを行った。その後、動物に溶媒（0.5%CMC）または溶媒に懸濁した 200、600 および 200 mg/kg の検体を経口投与し、45 分後に回転棒上での歩行時間を 3 回測定した。歩行時間の測定は 5 分間までとし、5 分間以上歩行した動物は歩行時間 300 秒とした上で、各動物の最長歩行時間の平均値を群平均歩行時間とした。なお、陽性対照群には 0.5%CMC に懸濁した Mephenesin 400 mg/kg を経口投与した。

結 果： 各投与群の検体投与前および投与後の平均歩行時間を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

群	投与薬物	投与量 (mg/kg)	平均歩行時間(秒)	
			投与前	投与後
1	溶媒(0.5%CMC)	—	191	>285
2	テトラジホン	200	183	>275
3	テトラジホン	600	189	>286
4	テトラジホン	2000	189	>283
5	Mepheneshin	20	183	93***

***: p<0.001 (Studentのt検定)

検体投与群の平均歩行時間には対照群との間に差が認められず、自発性協調運動に及ぼす作用はないものと判断された。一方、Mepheneshinを投与した陽性対照群では著しい歩行時間の短縮が認められた。

⑩ モルモットにおける局所麻酔作用

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット、約2~3ヶ月齢、1群雄5例
 体重範囲：250~350g

方法：あらかじめ除毛したモルモットの脇腹に生理食塩液、溶媒(40%DMSO)、または溶媒に溶解した3濃度の検体0.1mLを皮内投与し、投与の5分後から5分間隔で6回、投与部位を針で刺激した時の痛覚反応の有無を観察し、併せて痛覚反応の強さを0~6の値で採点した。痛覚反応陽性率は、各時点の観察された合計評点を最大評点(30)で除して求めた。なお、陽性対照群には検体の代わりに生理食塩液に溶解したLignocaine-HClを投与した。

結果：各群の痛覚反応発現率を下表に示した。

群	投与薬物	投与濃度 (g)	痛覚反応陽性率(%)					
			5分	10分	15分	20分	25分	30分
1	溶媒(40%DMSO)	—	100	100	100	97	100	100
2	テトラジホン	0.02	90	100	97	100	100	100
3	テトラジホン	0.06	100	100	97	100	100	100
4	テトラジホン	0.2	100	100	100	93	100	100
5	Lignocaine-HCl	0.4	13**	17**	20**	67	73	97
6	生理食塩液	—	100	100	100	100	100	100

** : p<0.01 (Fisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

検体投与群では、痛覚反応の抑制が全く認められなかった。一方、陽性対照群では Lignocaine 投与後 15 分まで優位な痛覚反応の低下が認められた。したがって、検体の局所麻酔作用はないと考えられた。

⑪ ラットの尿排泄に及ぼす作用

供試動物： Wistar 系雄ラット、約 9 週齢、1 群雄 8 例

体重範囲： 195～253 g

方 法： 試験開始前に、動物を 3 回代謝ケージに各 5 時間收容し、動物を試験環境に馴れさせた。検体投与前の約 18 時間は動物を絶食させ、投与前の 2 時間は水の摂取もさせなかった。溶媒 (0.5%CMC) または溶媒に懸濁した 200、600 および 2000 mg/kg の検体を動物に 25 mL/kg の割合で経口投与し、直ちに代謝ケージに個別に收容して 24 時間採尿した。検体投与後 5 時間は飼料および水を摂取させなかったが、その後は採尿終了時まで自由に飼料および水を採取させた。尿は検体投与後 5 時間まで 1 時間間隔で採取し、24 時間後にも採取した。得られた各時点の尿の容量を測定するとともに、試験物質投与後 5 時間の尿を用いてナトリウム、カリウム、塩素および蛋白排泄量を測定した。なお、陽性対照群には検体の代わりに 0.5%CMC に懸濁した 20 mg/kg の Frusemide を経口投与した。

結 果： 各群の尿量並びに電解質および蛋白排泄量を次頁に示した。

群	投 与 薬 物	投与濃度 (mg/kg)	平均累積尿排泄量 (mL)					
			1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	24 時間
1	溶媒 (0.5%CMC)	—	1.98	4.21	4.81	4.96	5.31	13.2
2	テトラジホン	200	1.55	3.51	4.40	4.45	4.90	13.6
3	テトラジホン	600	2.20	4.30	4.34	4.80	5.08	14.5
4	テトラジホン	2000	2.06	3.61	4.15	4.43	4.69	13.5
5	Frusemide	20	6.06***	11.3***	12.9***	13.5***	13.9***	31.0***

***: $p < 0.001$ (Student の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

群	投与薬物	投与濃度 (mg/kg)	5時間の排泄量			
			Na mEq/vol	K mEq/vol	Cl mEq/vol	蛋白 mEq/vol
1	溶媒(0.5%CMC)	—	0.08	0.09	0.08	1.84
2	テトラジホン	200	0.08	0.07	0.10	1.91
3	テトラジホン	600	0.09	0.05*	0.08	2.43*
4	テトラジホン	2000	0.07	0.07	0.07	2.22
5	Frusamide	20	1.19***	0.32***	1.50***	2.57***

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (Studentのt検定)

検体 600 mg/kg 投与群において、カリウム排泄量の有意な低下および蛋白排泄量の有意な増加が認められたが、用量相関性が認められず、著しい変化でもないもので、偶発的变化であろうと考えられた。その他の検体投与群には尿量、電解質および蛋白排泄量に変化が認められなかった。一方、Frusamideを投与した陽性対照群では著しい尿量、ナトリウム、カリウムおよび塩素排泄量の増加が認められ、蛋白排泄量の有意な増加も認められた。したがって、検体の尿排泄に対する影響はないと判断された。

⑫ ウサギ赤血球を用いた溶血性試験

供試動物 : New Zealand White ウサギ、約6ヶ月齢、雄3例
 体重範囲 : 2.0~2.5 kg

方法 : 3例のウサギから約4 mLの血液を採取し、EDTAで抗凝固した後、遠心分離して血漿を除去した。得られた赤血球を生理食塩液で3回洗浄し、生理食塩液で赤血球の3%浮遊液を調製した。検体は生理食塩液中に0.04、0.133、0.4及び1.33 mg/mLの濃度で懸濁し、赤血球浮遊液と以下のように混合した。

- 1) 赤血球浮遊液 1 mL + テトラジホン 0.04 mg/mL 溶液 3 mL
 (検体の最終濃度は 0.03 mg/mL)
- 2) 赤血球浮遊液 1 mL + テトラジホン 0.133 mg/mL 溶液 3 mL
 (最終濃度 0.1 mg/mL)
- 3) 赤血球浮遊液 1 mL + テトラジホン 0.4 mg/mL 溶液 3 mL
 (最終濃度 0.3 mg/mL)
- 4) 赤血球浮遊液 1 mL + テトラジホン 1.33 mg/mL 溶液 3 mL
 (最終濃度 1.0 mg/mL)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

5) 赤血球浮遊液 1 mL + 生理食塩液 3 mL

(溶媒対照) 2本

6) 赤血球浮遊液 1 mL + 蒸留水 3 mL

(陽性対照)

上記の混合液を 37°C で 30 分間インキュベーションした後、遠心分離し、上清の 540 nm における吸光度を測定した。溶血率は以下の式に基づいて算出した。

$$\text{溶血率 (\%)} = \frac{(\text{試験薬物混合液の吸光度} - \text{陰性対照の吸光度})}{(\text{陽性対照の吸光度} - \text{院生対照の吸光度})} \times 100$$

結果：各濃度の検体と赤血球浮遊液を混合したときの溶血率を下表に示した。

動物番号	テトラジホンの最終濃度 (mg/mL)				生理食塩液
	0.03	0.01	0.3	1	
1	0	0	0.2	2.5	0
2	0	0.1	0.3	2.6	0
3	0	0	0	2.1	0
平均	0	0.03	0.17	2.4	0

最終濃度 0.1~1 mg/mL の検体濃度において、軽微ではあるが用量相関的な溶血率の増加が認められた。0.03 mg/mL の濃度では溶血作用は認められなかった。この変化は生物学的にはあまり重要な変化ではないと考えられた。従って、検体の *in vitro* における溶血作用はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

⑬ ラットの血液凝固に及ぼす作用

供試動物： Wistar 系ラット、約 9 週齢、1 群雄 10 例

体重範囲： 174~207 g

方 法： 溶媒 (0.5%CMC) または、溶媒に懸濁した 200、600 及び 2000 mg/kg の検体を経口投与し、60 分後に尾部から全血凝固時間測定用血液を採取した。全血凝固時間は Dale and Laidlaw 法に基づいて測定した。その直後にエーテル麻酔下で眼窩血管叢から約 1 mL の血液を採取し、3.8%クエン酸溶液を血液 9 容に対して 1 容加え、抗凝固処理した後遠心分離して、得られた血漿を用いてプロトロンビン時間 (クイック 1 段法) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (Proctor and Rapaport 法) を測定した。

結 果： 各群の平均プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) および全血凝固時間 (WBCT) を下表に示した。

群	投 与 薬 物	投与量 (mg/kg)	PT (秒)	APTT (秒)	WBCT (秒)
1	溶 媒 (0.5%CMC)	—	9.7	16.1	73.0
2	テトラジホン	200	9.5	16.0	74.5
3	テトラジホン	600	9.7	16.9	75.5
4	テトラジホン	2000	9.6	16.1	70.6

検査したいずれの測定項目にも、検体投与における変化が認められなかった。従って、検体の *in vitro* における溶血作用はないと判断された。

以上の結果から、テトラジホン原体は *in vitro* において極めて軽度な溶血作用も認められたが、その他の生態機能に及ぼす作用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および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

〈 総 括 表 〉

試 験 項 目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投 与 量 (mg/kg)	動物 数 /1 群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結 果 の 概 要
1. Irwin 法による一般 状態観察 (マウス)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雄 4	> 2000	—	異常なし
2. 呼吸循環器系に対す る作用 (イヌ)	十二指腸内 (0.5%CMC) 麻酔下	2000	雌 3 例	> 2000	—	異常なし
3. Hexobarbital 誘発 睡眠に対する作用 (マウス)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雌雄各 5	> 2000	—	異常なし
4. Metrazol 誘発痙攣に 対する作用 (マウス)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雄 10	> 2000	—	異常なし
5. 体温に対する作用 (ラット)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雄 10	> 2000	—	異常なし
6. 腸管輸送能 (マウス)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雄 10	600	2000	異常なし
7. 摘出回腸の収縮性 (モルモット)	<i>in vitro</i> (生理食塩水)	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} モル	3 例	> 10^{-5} モル	—	異常なし
8. 摘出子宮の収縮性 (ラット)	<i>in vitro</i> (生理食塩水)	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} モル	非妊娠雌 3 例	> 10^{-5} モル	—	異常なし
9. 運動協調性 (マウス)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雌 10	> 2000	—	異常なし
10. 局所麻酔作用 (モルモット)	皮 内 (0.5%CMC)	0.02、0.06、 0.2%の濃度 で各 0.1 mL	雄 5 例	> 0.2%	—	異常なし
11. 尿排泄に対する作用 (ラット)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雄 8	> 2000	—	測定した尿量、尿中 電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻) 排泄量及び尿中淡 白濃度に異常なし
12. 溶血作用 (ウサギ)	<i>in vitro</i> (生理食塩水)	0.03 0.1、0.3、 1 mg/mL	雄 3 例	1 mg/mL	—	異常なし
13. 血液凝固に対する作用 (ラット)	経 口 (0.5%CMC)	200、600、 2000	雄 10	> 2000	—	異常なし