

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

Ⅷ. 毒 性

(毒性試験一覧)

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	急性毒性 10日間観察	ラット	♂10	経口	3,000、4,000	> 4,000	東京女子医科大学 (1972)	54
		マウス	♂10	経口	1,000、1,400	> 1,400		
	急性毒性 7日間観察	ラット	♂10	皮下	1,600、2,100 2,700、3,500	> 3,500		55
				腹腔内	1,600、2,100 2,700、3,500	> 3,500		
		マウス	♂10	皮下	1,600、2,100 2,700、3,500	> 3,500		
				腹腔内	1,600、2,100 2,700、3,500	> 3,500		
2	急性毒性 24時間観察	マウス	♂ 5	経口	1,750、2,275 2,958、3,846 5,000、6,500	> 6,500	順天堂大学 (1972)	56
3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂10 ♀10	経口	0、2,500 5,000	♂♀ともに > 5,000	残留農薬研 究所(1985)	57
4	急性毒性 14日間観察	マウス	♂10 ♀10	経口	0、2,500 5,000	♂♀ともに > 5,000	残留農薬研 究所(1985)	58
5	急性毒性 14日間観察	ラット	♂10 ♀10	経皮	0、1,000 2,000	♂♀ともに > 2,000	残留農薬研 究所(1985)	59
追6 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	3,250 mg/m ³	3,250 mg/m ³	ハツチン リサーチン (1989)	60
12	皮膚刺激性 4日間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	500 mg/区画	異常なし	残留農薬研 究所(1984)	61
11	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	6(非洗眼) 3(洗眼)	点眼	100 mg/眼	わずかな刺激性	残留農薬研 究所(1984)	62

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
追 a (GLP)	皮膚感作性	モルモット	20	皮内注射及び経皮	・皮内注射 ・5mg/ml × 0.05ml ・経皮 ・250mg/ml × 0.2ml	陰性	野村生物科学研究所 (1986)	63
Ex 追-21	急性神経毒性 (除外理由書)	【除外理由】ラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験の結果、特異的な神経毒性を示唆する所見がないため及び既知神経毒性物質との化学構造の相関がないため。						65
1	亜急性毒性 1ヵ月	ラット	♂10 ♀10	経口	0 5 % ♂ 0 4,070 ♀ 0 4,250	♂♀ >5% ♂ > 4,070 ♀ > 4,250	東京女子医科大学 (1972)	66
		マウス	♂10 ♀10	経口	0 5 % ♂ 0 8,690 ♀ 0 8,010	♂♀ >5% ♂ > 8,690 ♀ > 8,010		
	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂20 ♀20	経口	0 0.2 1.0 5.0 % ♂ 0 122 597 3,118 ♀ 0 136 697 3,430	♂♀ >5.0% ♂ > 3,118 ♀ > 3,430		67
		マウス	♂20 ♀20	経口	0 0.2 1.0 5.0 % ♂ 0 162 1,513 6,923 ♀ 0 287 1,336 7,480	♂♀ 1.0% ♂ 1,513 ♀ 1,336		

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会にて評価済みである

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂10 ♀10	経口	0 0.2 1.0 5.0 %	♂♀ >5.0%	順天堂大学 (1972)	71
					♂ 0 157 797 4,070 ♀ 0 169 856 4,552	♂ > 4,070 ♀ > 4,552		
		マウス	♂10 ♀10	経口	0 0.2 1.0 5.0 %	♂♀ >5.0%		73
					♂ 0 254 1,182 6,615 ♀ 0 267 1,231 6,658	♂ > 6,615 ♀ > 6,658		
追1 (GLP)	亜急性毒性 13週間	豚	♂4 ♀4	経口	0 100 1,000 10,000 30,000ppm	♂♀ 1000ppm	ヘルムントフランス 毒性研究所 (1987)	74
					♂ 0 4 35.8 361.0 1,010.6 ♀ 0 4 36.6 361.4 1,002.8	♂ 35 ♀ 35		
1	反復投与経皮 毒性 2週間	ラット	♂10	経皮	0 253	> 253	東京女子医 科大学 (1972)	78
		マウス	♂10	経皮	0 1,212	> 1,212		
追17 (GLP)	28日間反復 経口投与神 経毒性	ラット	♂10 ♀10	経口	0 2,000 6,000 20,000 ppm ♂ 0 186 540 1,825 ♀ 0 204 579 1,924	♂♀ 20,000 ppm ♂ 1,825 ♀ 1,924	化合物安全 性研究所 (2003)	79
Ex 追-23	反復経口投与 神経毒性 (除外理由書)	【除外理由】ラットにおける28日間反復経口投与神経毒性試験の結果、特異的な神経毒性を示唆する所見がないため及び既知神経毒性物質との化学構造の相関がないため。						82
7	慢性毒性 2年	ラット	♂64 ♀64	経口	0 100 1,000 10,000 ppm ♂ 0 4.2 40.8 411 ♀ 0 5.1 48.7 505	♂♀ 1000ppm ♂ 40.8 ♀ 48.7	残留農薬研 究所 (1978)	83

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
追 16 (GLP)	慢性毒性 1年	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口	0 100 300	♂ 1000ppm ♀ 1000ppm	ハンティントン ライ フサイエンス (1996)	86
					1,000 10,000 ppm			
					♂ 0 3.11 9.92 30.63 307 ♀ 0 3.52 10.62 33.74 349	♂ 30.63 ♀ 33.74		
追 13 (GLP)	発癌性 18ヵ月	マウス	♂ 50 ♀ 50	経口	0 500 5,000 50,000 ppm	♂ 500 ♀ 5000 ppm	インターナショナルリ サーチアンドテ ヘプロップメント 社 (1992)	95
					♂ 0 81 816 8572 ♀ 0 97 966 9952	♂ 81 ♀ 966		
						発癌性なし		
追 4 (GLP)	繁殖性	ラット	♂ 30 ♀ 30	経口	0 1,000 3,000 10,000 ppm	親動物 3000ppm 児動物>10000ppm	ヘーゼルン ドイツ研究所 (1988)	104
					0 50 150 500	親 : 150 児 : >500		
						繁殖に対する影 響なし		
追 2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 25~31	経口	0 40 200 1,000	母体 : 1000 胎児 : 1000 催奇形性なし		109
追 3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 18	経口	0 40 200 1,000	母体 : 1000 胎児 : 200 催奇形性なし		111

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
10	復帰変異試験	枯草菌 大腸菌	—	—	10 50 100 500 1,000 5,000 µg/disk	陰性	残留農薬研究所 (1978)	113	
	宿主経路試験	マウス	♂ 6	—	500 2,000	陰性		116	
追 7 (GLP)	染色体異常	チャインズハムスター肺細胞	—	—	25 50 100 200 µg/ml	-S 9, 数的異常のみ陽性	セーフアーム ラボラトリーズ社 (1989)	118	
追 18 (GLP)	小核試験	マウス	♂ 7	腹腔内	0 500 1,000 2,000	陰性	セーフアーム ラボラトリーズ社 (2003)	121	
10	Rec-assay	枯草菌	—	—	20 100 200 500 1,000 2,000 µg/disk	陰性	残留農薬研究所 (1978)	123	
追 11	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系 (Irwin 法)	マウス	♂ 4	経口	150 500 1,500 5,000	軽度から中等度の中枢神経系の興奮	ハンティントン リサーチセンター (1990)	124
追 12		呼吸・循環器系	ラット	♂ 2	静脈内	0.3 1.0 3.0 10.0	血圧が一定の上昇後低下。死亡を引き起こした10.0 mg/kg を除き心拍数、呼吸数、心電図などにほとんど影響なし。		125

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6	急性毒性	ラット	—	経口	—	1,200	文献 (RTECS) (1981~1982)	127
	急性毒性	ラット	—	吸入	—	LCLo 3,000 ppm		
		モット	—	吸入	—	LCLo 3,000 ppm		
		ヒト	—	吸入	—	TCLo 600 ppm		
追5 (GLP)	復帰変異試験	カビ初菌 大腸菌	—	—	78 156 313 625 1,250 2,500 5,000 µg/プレート	陰性	相互生物医学研究所 (1987)	128

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
追 8 (GLP)	7%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	5,000	> 5,000	セーフファーム ラボラトリーズ社 (1988)	130
追 9 (GLP)	7%粒剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	5,000	> 5,000	セーフファーム ラボラトリーズ社 (1988)	131
追 10 (GLP)	7%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2,000	> 2,000	セーフファーム ラボラトリーズ社 (1988)	132
追 15 (GLP)	7%粒剤 皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	6	貼付	500 mg/区画	軽度	セーフファーム ラボラトリーズ社 (1992)	133
追 14 (GLP)	7%粒剤 眼刺激性 3日間観察	ウサギ	6	点眼	100 mg/眼	軽度	セーフファーム ラボラトリーズ社 (1992)	134
追 b (GLP)	7%粒剤 皮膚感作性	モルモット	20	皮内注射及び 経皮	皮内注射 5mg/ml × 0.05ml 経皮 50mg/ml × 0.2ml	陰性	野村生物科学研究所 (1986)	135

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

ダイムロンのマウス、ラットにおける急性経口毒性試験

(資料1)

試験機関：東京女子医科大学

報告書作成年：1972年11月

検体の純度 :

試験動物 : ICR系雄性マウス (4週令) 1群10匹
SD系雄性ラット (4週令) 1群10匹

試験期間 : 1971年3月12日～5月22日 10日間観察

試験方法 : マウス及びラットにゾンデを用い、胃の中へ直接試料を投与。
各々の対照群には被検物質の賦形剤として用いたオリーブ油を投与。

試験項目 : ①体重測定
②一般症状

試験結果

動物種	ICR系マウス	SD系ラット
投与方法	経口	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 1,000 1,400	♂ 3,000 4,000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 1,400	> 4,000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし

体重の変化

マウス、ラット共に順調な体重増加を示した。

対照群との比較で、差は認められなかった。

一般症状

マウス、ラット共に全身状態には異常が認められず、死亡例もなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

ダイムロンのマウス、ラットにおける急性皮下および腹腔内毒性試験

(資料1)

試験機関：東京女子医科大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：ICR系雄性マウス (21~23g) 1群10匹
SD系雄性ラット (100~120g) 1群10匹

試験期間：1972年11月22日~11月29日 7日間観察

試験方法：皮下および腹腔内投与共、ダイムロンをオリーブ油懸濁液として投与。

試験項目：一般症状および死亡を観察。

試験結果

動物種	ICR系マウス	ICR系マウス
投与方法	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂ 1,600 2,100 2,700 3,500 4,300※	♂ 1,600 2,100 2,700 3,500 4,300※
LD ₅₀ (mg/kg)	> 3,500	> 3,500
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
動物種	SD系ラット	SD系ラット
投与方法	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂ 1,600 2,100 2,700 3,500 4,300※	♂ 1,600 2,100 2,700 3,500 4,300※
LD ₅₀ (mg/kg)	> 3,500	> 3,500
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし

※ 4,300mg/kg は投与不可能であった。

以上のように、死亡例なく、LD₅₀値は、3,500mg/kg 以上である。

ダイムロンのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：順天堂大学医学部公衆衛生学教室
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：DD系マウス（体重15～18g）雄 1群5匹

試験期間：1971年2月20日～2月22日 24時間観察

試験方法：ダイムロンをオリーブ油にて懸濁液とし胃ゾンデによる強制経口投与した。

試験項目：24時間後に生死の判定をし、Van der Waerdenの面積法によってLD₅₀を求める。

試験結果

動物種	DD系マウス
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 1,750 2,275 2,958 3,846 5,000 6,500 8,450※
LD ₅₀ (mg/kg)	> 6,500
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし

※8,450mg/kgは投与不可能であった。

以上のように、死亡例なく、LD₅₀値は、6,500mg/kg以上である。

ダイムロンのラットにおける急性経口毒性試験

(資料3)

試験機関：残留農薬研究所
報告書作成年：1985年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット (5週令) 1群雌雄各10匹

試験期間 : 1985年2月8日～2月22日 14日間観察

試験方法 : ダイムロン原体を0.5% Tween80水溶液で250mg/mlとなる様に調製後、胃ゾンデを用いて単一経口投与した。投与に先立ち一晩絶食させた。

試験項目 : 一般症状及び死亡を14日間観察。体重測定を投与直前、投与後1、3、5、7、10、14日に行い、試験終了時に全例剖検した。

試験結果

動物種	SD系ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 2,500 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に > 5,000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし

一般症状は、対照群、ダイムロンの各投与群の雌雄において異常を認めなかった。

体重変化においては、各群とも対照群に比し、顕著な差はなかった。剖検による肉眼的異常は全個体とも認められなかった。

ダイムロンのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料4)

試験機関：残留農薬研究所
報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（5週令）1群雌雄各10匹

試験期間：1985年1月25日～2月8日 14日間観察

試験方法：ダイムロン原体を0.5% Tween80水溶液で250mg/mlとなる様に調製後、胃ゾンデを用いて単一経口投与した。投与前後各々1時間半及び4時間半絶食させた。

試験項目：一般症状及び死亡を14日間観察。体重測定を投与直前、投与後1、3、5、7、10、14日に行い、試験終了時に全例剖検した。

試験結果

動物種	ICR系マウス
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 2,500 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に > 5,000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし

一般症状は、対照群、ダイムロンの各投与群の雌雄において異常を認めなかった。

体重変化においては、各群とも対照群に比し、顕著な差はなかった。

剖検による肉眼的異常は全個体とも認められなかった。

ダイムロンのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 5)

試験機関：残留農薬研究所
報告書作成年：1985年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット (8週令) 1群雌雄各10匹

試験期間 : 1985年2月15日～3月1日 14日間観察

試験方法 : ダイムロン原体をそのまま動物背部中央剃毛部位の4×5cmに24時間閉鎖暴露した。暴露後投与部位を微温湯および中性洗剤で洗浄した。

試験項目 : 一般症状及び死亡を14日間観察。体重測定を投与直前、投与後1、3、5、7、10、14日に行い、試験終了時に全例剖検した。

試験結果

動物種	SD系ラット
投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀共に 1,000 2,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に > 2,000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし

一般症状は、対照群、ダイムロンの各投与群の雌雄において異常を認めなかった。

体重変化においては、各群とも対照群に比し、顕著な差はなかった。

腎盂拡張が対照群の雌1例に認められた他は、剖検による肉眼的異常は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 追 6)

試験機関：ハティントン リサーチセンター
(英国) [GLP 対応]
報告書作成年：1989 年

検体の純度 :

試験動物 : ウィスター系アルビノラット (6~8 週令) 1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 実際濃度 ; 3.25mg/l
粒子径分布 ;

粒子径 (μm)	%
> 5.5	54.1
3.5~5.5	19.4
2.0~3.5	16.6
0.3~2.0	6.9
< 0.3	2.8

暴露量の 45.9%が 5.5μm 以下の呼吸可能な粒子であった。

暴露条件 ; チャンバー容積 0.12m³

通気量 0.025m³/分

検体を粉末のまま 4 時間全身暴露した。

対照として空気のみを通気した。

試験項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

結果 :

性	LD ₅₀ 値 mg/m ³ (95% 信頼限界)	死亡開始及 び終了時期	症状の発現と 消失時間	死亡例の認められな かった最高投与量 mg/m ³
雄 雌	> 3250	死亡例なし	発現: 暴露時 消失: 2 日目	3250

中毒症状としては、性別に関係なく暴露中より呼吸の異常、立毛、一部閉眼および落ち着きのない態度がみられたが、刺激性のある粉塵を吸入した時の症状と考えられ、ダイムロンの毒性症状とは考えられなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

ダイムロンのウサギの皮膚に対する刺激性試験

(資料 12)

試験機関 : 残留農薬研究所
報告書作成年 : 1984 年 2 月

検体の純度 :

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ (体重 4.2 ± 0.2 Kg) 1 群 6 羽

試験期間 : 1983 年 9 月 13 日 ~ 9 月 17 日 4 日間観察

試験方法 : 毛を刈った背部皮膚を非擦過皮膚 2 区画と擦過皮膚 2 区画の各 1 インチ正方形の 4 区画にわけ、ダイムロンの 0.5g をそれぞれ 1 区画ずつに塗布した。

観察 : 塗布後 1、2、3 および 4 日目後に塗布部分の変化(紅斑および浮腫)の有無を観察した。

試験結果 : 試験期間中を通して、各動物の非擦過皮膚および擦過皮膚には紅斑および浮腫形成はみられなかった。

以上より、ダイムロンはウサギの皮膚に対し刺激性はないと思われる。

ダイムロンのウサギの眼に対する刺激性試験

(資料 11)

試験機関：残留農薬研究所
報告書作成年：1984年2月

検体の純度：

試験動物：日本白色種雌ウサギ
非洗眼群 6羽 (体重 $4.1 \pm 0.1\text{Kg}$)
洗眼群 3羽 (体重 $4.4 \pm 0.2\text{Kg}$)

試験期間：1983年9月13日～9月20日 7日間観察

試験方法：ダイムロンを1方の眼に100mg点眼し、他方の眼は処置せず対照眼とした。

観察：洗眼群では検体投与20～30秒後、微温湯にて1分間洗眼した。
洗眼後1、3時間目、および1、2、3、4、7日後に角膜、虹彩、結膜を観察した。

試験結果：角膜および虹彩については異常は認められなかった。結膜では非洗眼群で軽度の発赤ないし、分泌物(程度1)が投与当日に認められたが、この変化は投与後2日目までに消失した。

以上の結果から、ダイムロンは、ウサギの眼粘膜に対してわずかな刺激性があると思われる。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 追 a)

試験機関：野村生物科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度 :

試験動物 : ハートレー系モルモット (体重 312~440g)
1 群 20 匹 (検体区) または 10 匹 (陽性対照区)

試験期間 : 48 時間観察

方法 : Maximisation 法

予備試験 : 1) 皮内注射による感作時の被験物質量の設定のための予備試験

2) 貼付による感作時および惹起時の被験物質量の設定のための予備試験

感作 : 1) 皮内注射による第 1 回感作

剪毛したモルモットの肩甲骨部の上段左右に 0.05ml の FCA を、中段左右に 0.05ml のダイムロン原体懸濁液または 0.1% DNCB 液、下段左右に 0.1ml のダイムロン原体懸濁液と FCA のエマルジョンまたは 0.1% DNCB 液と FCA の混合液を皮内注射してモルモットを感作した。なお、無処置群については肩甲骨部の 2ヶ所に 0.05ml の FCA を皮内注射した。

2) 貼付による第 2 回感作

第 1 回感作から 6 日後に剪毛後、10% ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリンを塗布した。塗布から 24 時間後にこれを除去し、同一部位に 0.2ml のダイムロン原体懸濁液を 48 時間閉塞貼付して感作した。0.1% DNCB 感作については肩甲骨部に 0.1% DNCB 液を 48 時間閉塞貼付した。

惹起 : 貼付による感作から 2 週間後に剃毛した各動物の左側腹部に 0.2ml の惹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

起用抗原(ダイムロン原体懸濁液、0.1% DNCB 液)を 24 時間閉塞貼付した。なお、各感作群の無処置群の動物についても同量の惹起用抗原を貼付した。

観 察 項 目 : 閉塞貼付終了時から 24、48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結 果 : 検体処理群において 24 および 48 時間後のいずれの観察時においても発赤等の皮膚反応は認められなかった。
一方、陽性対照においては明瞭な紅斑あるいは浮腫がみられた。

以上の結果から、ダイムロン原体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(4) 急性神経毒性試験の提出除外申し出書

(資料 Ex 追-21)

1 ラットの28日間反復経口投与神経毒性試験からの考察

「ダイムロンのラットにおける28日間反復経口投与神経毒性試験」報告書の考察（結論を含む）（報告書11ページ、抄録81ページ）の中にダイムロン原体の神経毒性を示唆する記載がない。

2 既知神経毒性部室との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ダイムロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

(5) 亜急性毒性

ダイムロンのマウス、ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料1)

試験機関：東京女子医科大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：SD系ラット 1群雌雄各10匹
ICR系マウス 1群雌雄各10匹

試験期間：1ヵ月（マウス♀ 1971年6月24日～7月24日）
（マウス♂ 1971年7月1日～7月31日）
（ラット♀ 1971年5月19日～6月19日）
（ラット♂ 1971年6月11日～7月12日）

試験方法：ダイムロンを5%（マウス♂8,690♀8,010、ラット♂4,070♀4,250 mg/kg/day）含有した飼料を約1ヵ月間摂取させた。
固形飼料を使用した。

試験項目及び試験結果

- 1) 一般症状； マウス、ラット共に何らの異常は認められなかった。
- 2) 体重変化； 週2回体重の測定を行なった。マウス、ラット共に雌雄いずれも対照群に比し差異なし。
- 3) 摂餌量及び飲水量； 2～3日の間隔で減量を算出し週ごとに集計した。マウス、ラット共に雌雄いずれも対照群との差異なし。
- 4) 臓器重量； 投与終了時投与群全動物について脾臓、腎臓、肝臓、心臓、精巣、卵巣、脳、副腎の重量を測定した。
一部のマウス、ラットの臓器において平均値よりへだたりの大きいものが2、3認められたが、5)で後述するように、病的変化は何ら見出されていないので、時に散見されることからの異常値が内部の病的所見によって起こったものでなく、うっ血その他の原因で重量が増加或は減少したものと推測した。
- 5) 病理組織学的検索； 肝臓、腎臓、脾臓、副腎、脳、精巣、卵巣について検索した。対照群については特に検索されなかった。病理組織学検査により検体による特異的变化は認められなかった。

以上のように、5%含有した飼料投与においては、各検査項目共異常は認められず、申請者としては本試験からダイムロンの最大無作用量はマウス雄 8,690mg/kg/day 以上、雌 8,010mg/kg/day 以上、ラット雄 4,070mg/kg/day 以上、雌 4,250mg/kg/day 以上であると判断する。

ダイムロンのラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関：東京女子医科大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：SD系ラット 1群雌雄各20匹

試験期間：3ヵ月（♀ 1971年7月 6日～10月18日）
（♂ 1971年5月 12日～8月23日）

試験方法：ダイムロンを0.2(♂122 ♀136mg/kg/day)、1.0(♂597 ♀697mg/kg/day)、5.0%(♂3,118 ♀3,430mg/kg/day)含有した飼料を3ヵ月間摂取させた。固形飼料を使用した。

試験項目及び試験結果

- 1) 一般症状； 検体投与による症状および死亡例は全群なかった。
- 2) 体重の変化； 週2回体重を測定した。雄雌いずれも対照群との差異なし。
- 3) 摂餌量及び飲水量； 2～3日の間隔で減量を算出し、週ごとに集計した。雌雄いずれも対照群との差異なし。
- 4) 血液学的検査； 投与期間終了時全動物について尾部先端切断により採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率比について検査した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 5) 血清生化学的検査； 投与期間終了時全動物について尾部先端切断によりまたは腹壁静脈より採血し、血清コリンエステラーゼ、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、A/G比について検査した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 6) 尿検査； 投与90日後の全動物について、pH、糖、ケトン体、潜血、蛋白について検査した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 7) 臓器重量； 投与期間終了時全動物について脾臓、腎臓、肝臓、心臓、精巣、脳、副腎の重量を測定した。
雌雄ラットの肝臓について5%投与群でみられた重量増加は有意ではなかった。
- 8) 病理組織学的検査； 投与期間終了時全動物について、大脳、小脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、大腸、小腸、子宮、卵巣、睾丸、甲状腺、リンパ腺などについて検査した。
雌の5%投与群の肝臓に孤立性細胞変性と単核球浸潤巣が、雌の全投与群の腎臓に尿細管上皮の石灰変性および石灰円柱が認められたが、これらは対照群においてもみられるので、検体による異常とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

以上のように各投与群において、検体による異常が認められないので、申請者としては、ラットでの最大無作用量は、雄 3,118mg/kg/day、雌 3,430mg/kg/day(共に 5%投与群)以上であると判断する。

ダイムロンのマウスにおける亜急性経口毒性試験

(資料1)

試験機関：東京女子医科大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス 1群雌雄各20匹

試験期間：3ヵ月（♂ 1971年6月24日～10月7日）
（♀ 1971年6月17日～9月30日）

試験方法：ダイムロンを0.2（♂162 ♀287mg/kg/day）、1.0（♂1,513 ♀1,336mg/kg/day）、5.0%（♂6,923 ♀7,480mg/kg/day）含有した飼料を3ヵ月間摂取させた。固形飼料を使用した。

試験項目及び試験結果

- 1) 一般症状； 検体投与による症状および死亡例は全群になかった。
- 2) 体重の変化； 週2回体重を測定した。雌雄いずれも対照群との差異なし。
- 3) 摂餌量； 2～3日の間隔で減量を算出し週ごとに集計した。雌雄いずれも対照群との差異なし。
- 4) 血液学的検査； 投与期間終了時全動物について腹壁静脈より採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率比について検査した。
ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が投与群で低く、5%投与群でこの傾向が強かったが、測定誤差その他の原因によると推察され、検体によると考えられる異常は認められなかった。
- 5) 血清生化学的検査； 投与期間終了時全動物について腹壁静脈より採血し、血清コリンエステラーゼ、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、A/G比について検査した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 6) 尿検査； 投与90日後の全動物について、pH、糖、ケトン体、潜血、蛋白について検査した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 7) 臓器重量； 投与期間終了時全動物について脾臓、腎臓、肝臓、心臓、精巣、卵巣、脳、副腎の重量を測定した。
雌雄マウスの肝臓について5%投与群で重量増加が認められた。
- 8) 病理組織学的検査； 投与期間終了時全動物について、大脳、小脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、大腸、小腸、子宮、卵巣、睪丸、甲状腺、リンパ腺などについて検査した。
雄の全投与群の肝臓に小葉中心性の肝細胞空胞化が雌の5%投与群の肝臓に孤立性の肝細胞壊死と洞内皮細胞の巣状増生が認められたが、これらは対照群においてもみられるので、検体による異常とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

以上のように 5%投与群では、肝重量増加が有意に認められたことから、申請者としては、マウスでの最大無作用量は雄 1,513mg/kg/day、雌 1,336mg/kg/day(共に 1%投与群)であると判断する。

ダイムロンのラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料2)

試験機関：順天堂大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：SD系ラット 1群雌雄各10匹

試験期間：3ヵ月（ラット♂ 1971年6月2日～9月1日）
（ラット♀ 1971年6月2日～9月1日）

試験方法：ダイムロンを0.2(♂157 ♀169mg/kg/day)、1.0(♂797 ♀856mg/kg/day)、5.0%(♂4,070 ♀4,552mg/kg/day)含有した飼料を3ヵ月間摂取させた。固形飼料を使用した。

試験項目及び試験結果

- 1) 一般症状； 検体投与による症状および死亡例は全群なかった。
- 2) 体重の変化； 週1回体重を測定した。雌雄いずれも対照群との差異なし。
- 3) 摂餌量； 雌雄いずれも対照群との差異なし。
- 4) 血液学的検査； 投与期間終了時全動物について、左下肢の切痕より採血し、赤血球数、白血球数、白血球百分率比、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値について検査した。
雌のヘモグロビン量、ヘマトクリット値は投与に比例して増加の傾向が認められたが、有意な差は認められなかった。
- 5) 生化学的検査； 投与期間終了時全動物について心臓より採血し、血糖、総コレステロール、総蛋白、A/G比、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、血清コリンエステラーゼについて検査した。また脳中コリンエステラーゼの測定を実施した。雌の1および5%投与群について総コレステロールの上昇傾向が認められたが有意差はなかった。
- 6) 尿検査； 解剖直前に全動物について蛋白、糖、潜血、ケトン体、pHについて測定した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 7) 臓器重量； 投与期間終了時全動物について心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、脳について測定した。
各群共に検体による異常は認められなかった。
- 8) 病理組織学的検査； 心臓、肺臓、肝臓、脾臓、胃、小腸、直腸、腎臓、副腎および胸骨(骨髄)について検査した。

病理所見は下記の通りであった。

雄ラット

腎臓：5%投与群において、間質への細胞浸潤が2例認められた。

雌ラット

肺臓：5%投与群において、気管支炎像が2例認められた。

肝臓：5%投与群において、限局性壊死、肉芽形成、限局性細胞浸潤2例、小胆管の増生—細胞大小不同が認められた。

1%投与群において、限局性細胞浸潤1例が認められた。

腎臓：5%投与群において、限局性尿細管の萎縮と腔内異物1例が認められた。

以上のように、5%投与群においてみられた病理学的所見変化は時として無処置動物にも認められる所見変化で偶発所見と考えられ、検体投与に起因するとは認めがたい。他の検査項目にも検体による異常はなく、申請者としては、ラットでの最大無作用量は雄 4,070mg/kg/day、雌 4,552mg/kg/day(共に5%投与群)以上であると判断する。

ダイムロンのマウスにおける亜急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：順天堂大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度 :

試験動物 : ICR系マウス 1群雌雄各10匹

試験期間 : 3ヵ月 (マウス♂ 1971年11月4日～1972年2月2日)
(マウス♀ 1971年11月4日～1972年2月9日)

試験方法 : ダイムロンを0.2(♂254 ♀267mg/kg/day)、1.0(♂1,182
♀1,231mg/kg/day)、5.0%(♂6,615 ♀6,658mg/kg/day)含有した飼料を3
ヵ月間摂取させた。固形飼料を使用した。

試験項目及び試験結果

- 1) 一般症状 ; 検体投与による症状および死亡例は全群なかった。
- 2) 体重の変化 ; 週1回体重を測定した。雌雄いずれも対照群との有意の差なし。
- 3) 摂餌量 ; 雌雄いずれも対照群との有意の差なし。
- 4) 血液学的検査 ; 投与期間終了時全動物について左下肢の切痕より採血し、赤血球数、白血球数、白血球百分率比、ヘモグロビン、ヘマトクリット値について検査した。ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少傾向が認められたが、有意差はなかった。
- 5) 生化学的検査 ; 投与期間終了時全動物について心臓より採血し、血糖、総コレステロール、総蛋白、A/G比、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、血清コリンエステラーゼについて検査した。また脳中コリンエステラーゼの測定を実施した。総蛋白の低下傾向および雌でGOTの低下傾向が認められたが有意ではなかった。
- 6) 尿検査 ; 投与期間終了後の動物について、蛋白、糖について検査した。各群共に検体による異常は認められなかった。
- 7) 臓器重量 ; 投与期間終了時全動物について心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、胃、脳について測定した。雄の投与群について、肝臓の重量が体重比の増加傾向にあるが有意差はなかった。
- 8) 病理組織学的検査 ; 心臓、肺臓、肝臓、脾臓、胃、小腸、直腸、腎臓、副腎および胸骨(骨髄)について検査した。各群共に検体による異常は認められなかった。

以上のように各投与群ですべての検査項目において異常が認められなかったため、申請者としてはマウスでの最大無作用量は、雄6,615mg/kg/day、雌6,658mg/kg/day(共に5%投与群)以上であると判断する。

ビーグル犬を用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 追 1)

試験機関：ヘルルトン フランス毒性研究所
(仏国) [GLP 対応]
報告書作成年：1987 年

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬 1群雌雄各4匹、開始時6~7ヶ月令
投与後13週目に全動物を屠殺して剖検を行った。

試験期間 : 13週 (1987年4月7日~1987年7月10日)

投与方法 : 検体ダイムロンを二段階に希釈混合し、100、1000、10000 および 30000ppm
濃度の混餌を得、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。
投与量は既存の亜急性及び慢性毒性試験結果より申請者が決定した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を1日に2回観察した。死亡例はなく一般状態
に変化はなかった。

体重変化; 全投与期間を通して毎週1回全動物の体重測定を行った。

2群(100ppm)及び3群(1000ppm)では雌雄とも対照群と同等であった。4群
(10000ppm)及び5群(30000ppm)では雌雄ともに体重増加量が減少した。特
に5群では投与開始3週間に体重減少が認められた。

摂餌量及び食餌効率; 摂餌量は毎日測定し、週毎に計算した。

2群(100ppm)及び3群(1000ppm)では雌雄とも投与期間を通して摂餌量は
対照群と同等であった。4群(10000ppm)の雄では第1週目に、雌では投与
期間を通してわずかに減少した。5群(30000ppm)では投与期間を通して対
照群と比べ摂餌量が減少した。

検体摂取量; 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は2、3、4、
5の各投与群で雄が各々4、35.8、361.0、1010.6mg/kg、また、雌では4、
36.6、361.4、1002.8mg/kgであった。

血液学的検査; 全動物について試験開始前に1回、及び4、8、13週目に一夜絶食させた
後、頸静脈より採血し、ヘモグロビン(Hb)、ヘモグロビン指数(Hb. i)、平
均血球ヘモグロビン(MCH)、平均血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、赤血球沈
層容積(PCV)、赤血球数(RBC)、総白血球(WBC)、白血球百分比(PN、PE、M、
L、PB)、平均血球容積(MCV)及び血小板数(PLAT)を測定した。

4、8及び13週目の結果、検体投与に関連した傾向は認められなかった。

血液生化学検査; 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として血漿
ナトリウム(NA)、血漿カリウム(K)、塩化物(CL)、カルシウム(CA)、無機
リン(P)、血清グルコース(GLUC)、血中尿素窒素(BUN)、総コレステロール
(CHOL)、総ビリルビン(BILI)、総血清たんぱく質(PROT)、アルブミン(ALB)、
グロブリン(GLOB)、アルブミン/グロブリン比(A/G. R)、アルカリフォス

ファターゼ (SAP)、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、ガンマグルタミルトランスペプチターゼ (GGT) 及びクレアチニン (CREAT) を測定した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

ダイムロンの投与は 4 週目以降 4 群の雄及び 5 群の雌雄に対して SAP の増加を引き起こした。他のパラメーターは全て一貫した傾向は示さなかった。

尿 検 査；全動物について試験開始前に 1 回、及び 4、8、13 週目に飼料及び水を 16 時間与えずに代謝ケージ内で収集し、外観、尿量、比重、pH、タンパク質、グルコース (GLUC)、ケトン体 (KETON)、ウロビリノーゲン (UROBILI)、ビリルビン (BILI)、血液及び沈渣を検査した。各検査時期とも各投与群で各々のパラメーターに異常はみとめられなかった。

眼科学的検査；全動物は投与開始前及び 13 週目に検査した。

各投与群とも検体の投与による影響と考えられる異常はみとめられなかった。

臓 器 重 量；全動物について投与終了時に剖検を行い、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、脾臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。臓器重量は絶対値 (g) 及び相対値 (体重 100g あたりの g) で表した。

第 5 群の雌雄で肝重量がわずかに増加した以外は、絶対及び相対臓器重量に変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

血液生化学検査

投与群 性別 検査 時期 項目 (週)	2群 (100ppm)								3群 (1000ppm)							
	雄				雌				雄				雌			
	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目
NA				↑ 101												
K						↑ 109										
CL														↑ 103	↑ 102	
CA																
GLUC																
BILI				↓ 79			↓ 84					↓ 79			↓ 76	
PROT																
ALB																
GLOB												↓ 81				
A/G. R			↑ 120									↑ 131				
SAP																
SGPT																
GGT						↓ 83	↑ 150									↑ 150
投与群 性別 検査 時期 項目 (週)	4群 (10000ppm)								5群 (30000ppm)							
	雄				雌				雄				雌			
	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目	0 週目	4 週目	8 週目	13 週目
NA	↑ 101	↓ 99		↑ 101							↑ 102	↑ 101				
K				↓ 91												
CL			↓ 96			↑ 103				↓ 97	↓ 96	↓ 97				
CA				↓ 92												
GLUC		↓ 99					↑ 112									↑ 111
BILI				↓ 78		↓ 65	↓ 68	↓ 72				↓ 82		↓ 64	↓ 74	
PROT			↓ 92			↓ 91	↓ 91									
ALB			↓ 87							↓ 85	↓ 76					
GLOB																
A/G. R												↓ 74				
SAP									↑ 156	↑ 269	↑ 378	↑ 356				↑ 361
SGPT																↓ 58
GGT			↑ 133	↓ 33		↑ 117					↑ 133					

Student t検定 ↓↑: p<0.05, ↓↑: p<0.01, ↓↑: p<0.001
 表中の数値は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及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として剖検を行った。

各投与群の雌雄それぞれにおいて2匹以上の動物で発生した病変はなく、検体投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記組織の病理標本を作成し、検鏡した。

副腎(2)、大動脈(腹弓及び前腹)、脳(5ヶ所)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼(2)と視神経(2)、大腿骨、胆のう、心臓(左心室、乳頭筋、心室間中隔)、回腸、空腸、腎臓(2)、肝臓(2ヶ所)、肺(2)、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺(雌のみ)、食道、卵巣(2)、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、下顎唾液腺、中枢神経、骨格筋(四頭筋)、皮膚、脊髄(頸椎、胸椎、腰椎)、脾臓、胸骨(骨髄も)、胃(体、洞、幽門)、

精巣(2)、胸腺(検出された場合)、甲状腺(2)と上皮小体(1以上)、気管、膀胱、子宮(体部、頸部)、及び全ての肉眼的病変部

ビーグル犬において高頻度に認められる病変がごく少数認められたのみで、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤を13週間混餌投与した場合、影響の認められた最小濃度は10000ppm(=350mg/kg/day)(体重、飼料摂取量、血清アルカリフォスファターゼ)であり、高濃度30000ppm(=1000mg/kg/day)では雌雄とも肝重量がわずかに増加したが病理学的所見は認められなかった。

従って、本試験での最大無作用量は雌雄ともに1000ppm(=35mg/kg/day)と判断される。

ダイムロンのマウス、ラットにおける反復投与経皮毒性試験

(資料 1)

試験機関：東京女子医科大学
報告書作成年：1972年11月

検体の純度：

試験動物：ICR系雄性マウス（4週令）1群10匹
SD系雄性ラット（4週令）1群10匹

試験期間：マウス 1971年3月19日～4月2日
1日1回、日曜を除く計12回塗布
ラット 1971年3月31日～4月13日
1日1回、日曜を除く計12回塗布

試験方法：マウス及びラットの背部皮膚を1.5×1.5cmの範囲にピンセットで抜毛し、その際の刺激の消失を待つ意味で、2日間放置後、塗布を開始した。
塗布量はダイムロン2gをオリーブ油に混和し、10mlとしたものを、マウスには20mg(平均1,212mg/kg)ラットには30mg(平均253mg/kg)塗布した。

試験項目および試験結果：

1) 体重測定

マウス、ラット共に順調な体重増加を示した。
対照群との比較で差は認められなかった。

2) 一般症状および皮膚変化

マウス、ラット共に塗布面に何らの変化も見出されなかった。
又、他の生態変化もなく、死亡例もなかった。

以上のようにマウス、ラットに対して、塗布局所に発赤、脱毛、痂皮形成等の皮膚変化は全く見られず、皮膚に対して何らの刺激作用を与えず、又、吸収毒性を推測させる症状の発現も認められず順調な体重増加を示し、吸収毒性は低いものと考えられた。

(6) 反復投与神経毒性

ラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 追 17)

試験機関：株式会社 化合物安全性研究所
[GLP 対応]
報告書作成年：2003 年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD(SD) IGS 系ラット、一群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢
体重；雄 127～147 g 雌 111～130 g

試験期間：投与期間 28 日間 (雄 2003 年 3 月 19 日～2003 年 4 月 15 日)
(雌 2003 年 3 月 20 日～2003 年 4 月 16 日)

投与方法：検体を 0、2000、6000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混合し、連続 28 日間自由に
摂取させた。
投与量設定根拠；

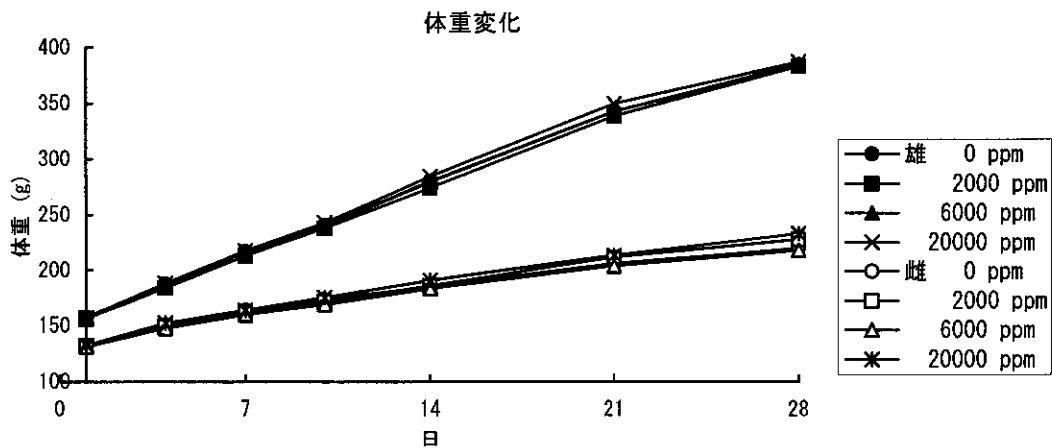
観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死についての観察を 1 日 2 回午前と午後に行った。
試験期間を通して死亡例は認められなかった。

6000 ppm 群の雌 1 例で投与 21～26 日に頸部に外傷、投与 27～剖検日まで痂皮化
が認められた。また、他の雌 1 例に投与 23～剖検日まで血尿がみられた。これらの
変化は通常の飼育動物にもみられる程度の変化であることから、検体投与との関連
はないと考えられた。

なお、投与開始日を投与 0 日とした。

体重変化； 投与 1、4、7、10、14、21 および 28 日に体重を測定した。平均体重変化を次図に示す。



総体重増加量を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	2000	6000	20000
総体重増加量 (g)	雄	225.0	226.3	228.5	229.1
	雌	87.7	95.5	86.6	100.5

各投与群の雌雄ともに体重推移、体重増加量および体重増加率のいずれにも対照群と比較して有意差は認められなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を投与 1、7、14、21 および 28 日に測定した。検体混合飼料給与量から残量を減じた後、1 日分の消費量を算出して摂餌量とした。

摂餌量は、各投与群の雌雄とも対照群と比較して有意差は認められなかった。

検体摂取量； 検体混合濃度から検体摂取量を算出した。

以下に平均検体摂取量を示す。

投与量 (ppm)		0	2000	6000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0	186	540	1825
	雌	0	204	579	1924

詳細な一般状態観察； 投与開始前及び投与 7、14、21、28 日に、全動物を対象として以下の項目について観察し、程度付けした。

ホームケージ内； 姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動（回転・旋回）、異常行動（自傷）
 ハンドリング； ケージからの取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温
 オープンフィールド内； 痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動（毛繕い・匂嗅ぎ）、異常行動（後方突進・発声）、呼吸

各投与群の雌雄とも異常は認められなかった。

機能検査； 投与開始前と投与 4 週に、全動物を対象として以下の項目について観察・測定し、程度付けした。

作業台上； 視覚（接近反応）、触覚（接触反応）、聴覚（音に対する反応）、痛覚（尾根部を挟む）、固有受容反応（強制姿勢からの復帰）、空中正向反射、握力、後肢の開脚幅、自発運動量（10 分×6 回）

各投与群の雌雄とも異常は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前は全動物、投与 4 週は対照群および 20000 ppm 群の全動物について眼科学的検査を実施した。

各投与群の雌雄ともに、両眼の前眼部、中間透光部体および眼底のいずれにも異常は認められなかった。

肉眼的病理検査； 各群 5 匹を対象として肉眼的病理検査を行った。

6000 ppm 群の雌で腎臓の腎盂拡張が 1 例、頸部の痂皮が別の 1 例に認められた。腎盂拡張が認められた雌 1 例には一般状態で血尿も認められたが、腎盂拡張は先天性な変化であることから、検体投与との関連性はないと考えられた。

また、頸部に痂皮が認められた例は頸部に外傷が認められた例と同一であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

病理組織学的検査； 対照群および 20000 ppm 群の雌雄各 5 匹の動物を対象とした。灌流固定実施後、器官・臓器を摘出し、以下の器官・臓器についてパラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して検鏡した。

- ・ 脳(前脳および海馬を含む大脳中心部、中脳、橋、小脳、延髄)
- ・ 視神経および網膜を含む眼球
- ・ 脊髄(頸膨大および腰膨大)
- ・ 脊髄神経節
- ・ 神経線維(前根および後根)
- ・ 坐骨神経(近位)、脛骨神経(膝部・近位および腓腹筋分岐部)
- ・ 骨格筋(腓腹筋)

20000 ppm 群の雌雄ともに、検査したいずれの器官・臓器(中枢および末梢神経系)にも異常は認められなかった。

以上のように、検体の 20000 ppm 群においても神経系に対する毒性変化はまったく認められなかったことから、本試験条件下における無毒性量(NOEL)は雌雄ともに 20000 ppm(雄 1825 mg/kg/日、雌 1924 mg/kg/日に相当)であり、神経毒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及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

反復経口投与神経毒性試験の提出除外申し出書

(資料 Ex 追-23)

1 ラットの 28 日間反復経口投与神経毒性試験からの考

「ダイムロンのラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験」報告書の考察（結論を含む）（報告書 11 ページ、抄録 81 ページ）の中にダイムロン原体の神経毒性を示唆する記載がない。

2 既知神経毒性部室との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ダイムロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

(7) 慢性毒性及び発がん性

ダイムロンのラットにおける慢性毒性試験

(資料 7)

試験機関：残留農薬研究所
報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット 1群雄雌各64匹(このうち13、26および52週時に各群8匹を中間屠殺した)

試験期間：24ヶ月間(1975年11月～1977年11月)

試験方法：ダイムロンを0(対照群)、100(♂4.2 ♀5.1mg/kg/day)、1,000(♂40.8 ♀48.7mg/kg/day)、10,000(♂411 ♀505mg/kg/day)ppm含有した飼料を24ヶ月間摂食させた。

試験項目及び試験結果

一般症状：試験期間中、ダイムロン投与に起因する症状はいずれの群にも認められなかった。0(対照群)、100、1,000、10,000ppm投与群の死亡率は投与24ヶ月時で各々、雄47.5%、60.0%、57.5%および47.5%、雌22.5%、20.0%、20.0%および25.0%であり、差異は認められなかった(表を参照のこと)。

表：ダイムロンの慢性毒性試験におけるラットの死亡率(死亡動物数/供試動物数)

投与量 ppm		経過月数					
		6	12	15 ^a	18 ^b	21 ^c	24
対照群	♂	0/40	0/40	1/40	4/40	9/40	19/40
	♀	0/40	1/40	1/40	1/40	3/40	9/40
100	♂	0/40	0/40	2/40	4/40	14/40	24/40
	♀	0/40	0/40	0/40	1/40	3/40	8/40
1,000	♂	0/40	0/40	0/40	5/40	8/40	23/40
	♀	0/40	0/40	0/40	1/40	2/40	8/40
10,000	♂	0/40	0/40	0/40	5/40	11/40	19/40
	♀	0/40	0/40	0/40	1/40	3/40	10/40

a: 64週 b: 80週 c: 92週

体重変化：26週時まで週1回、その後52週時まで2週に1回、その後は4週に1回体重を測定した。1,000ppm投与群の雄および10,000ppm投与群の雌雄で体重増加のごく軽度の抑制が認められた。ただし、雄の1,000ppm投与群と10,000ppm投与群との間に検体濃度との関連はなかった。

摂餌量及び飲水量：各投与群の4ケージずつについて週2回測定した。すべての投与群で摂餌量、食餌効率、飲水量ともに異常は認められなかった。

血液学的検査：投与3、6、12ヶ月時の計画屠殺動物と24ヶ月時の全生存動物および試験期間中の切迫屠殺動物を対象にして後大静脈より採血し、赤血球

数、ヘモグロビン量、白血球数、ヘマトクリット値および白血球百分率比について検査した。

3 ヶ月検査時に検体投与群にわずかの赤血球数の増加(1,000、10,000ppm 群)と白血球数の減少(100、1,000、10,000ppm 群)をみとめたが、その後の検査では何らの異常も認められなかった。

血液生化学検査；投与3、6、12ヶ月時の計画屠殺動物と24ヶ月時の全生存動物および試験期間中の切迫屠殺動物を対象にして後大静脈より採血し、総蛋白、アルカリフォスファターゼ、血糖、尿素窒素、GOT、GPT、コレステロールおよびカルシウムについて検査した。また12ヶ月および24ヶ月時には蛋白分画についても検査した。

10,000ppm 投与群の雄において、12ヶ月と24ヶ月時に軽度の血糖値の上昇および6ヶ月と12ヶ月時にアルカリフォスファターゼ値の減少が認められた。10,000ppm 投与群の雌では、6ヶ月時以降に尿素窒素の減少がみられた。

尿検査；投与3、6、12ヶ月時の計画屠殺動物および24ヶ月時の全生存動物を対象として、pH、蛋白質、糖、ケトン体および潜血について検査した。検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与3、6、12ヶ月時の計画屠殺動物、24ヶ月時の全生存動物および途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣又は卵巣、筋(左後肢下腿三頭筋)の重量を測定した。絶対重量、相対重量とも、対照群と比較して性、屠殺時期、項目によっては有意な差が散見されたが、投与期間及び用量との関連はなく、検体との関連は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与3、6、12ヶ月時の計画屠殺動物、24ヶ月時の全生存動物および途中死亡・切迫屠殺動物を対象として剖検を実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与3、6、12ヶ月時の計画屠殺動物、24ヶ月時の全生存動物および途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣又は卵巣、筋、肺、脾臓、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、精囊、前立腺、子宮、リンパ節、胸骨および大腿骨骨髓並びに肉眼的異常部位(乳腺、皮膚、眼球、凝固腺、包皮腺、皮下腫瘤等)について病理組織学的検査を実施した。

検体投与に起因すると考えられる変化は検査した臓器に認められなかった。腫瘍の発生頻度に対照群と比較して差はなく、試験中に高頻度で認められた白血病、精巣間細胞腫、下垂体腺腫、乳腺腫瘍等の腫瘍の発生頻度についても対照群と差がなく、検体に起因すると考えられる特異的病変は何ら認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

腫瘍性病変発生頻度を下表に示す

群(ppm)	雄				雌			
	0	100	1,000	10,000	0	100	1,000	10,000
良性腫瘍	57	63	62	56	23	21	26	30
悪性腫瘍	29	32	31	29	8	7	17	10
総腫瘍数	86	95	93	85	31	28	43	40

以上のように本慢性毒性試験においては、検体による明確な中毒作用は発現しなかったが、10,000ppmの最高投与群においては、体重増加のごくわずかな抑制が認められ、一部の生化学検査値に、持続的な変動が認められたことから、最大無作用量は、1,000ppm(雄 40.8mg/kg/day、雌 48.7mg/kg/day)であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 追 16)

試験機関：ハテントソライフサイエンス
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬 1 群雌雄 各 4 匹、開始時約 7~8 ヶ月齢

試験期間：52 週間(1994 年 9 月 22 日~1995 年 9 月 26 日)

投与方法：検体を 0、100、300、1000 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって
随時摂取させた。検体を混入した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間中、検体投与に関連した死亡及び一般状態の異常は認められなかった。
但し、300ppm 投与群の雌 1 例が、投与開始 26 週目に鼠径ヘルニアにより予後不良
と判断され、屠殺した。

体重変化； 投与開始 4 週間前から投与終了時まで、毎週 1 回測定した。

検体投与に関連した変化は認められず、雌雄の全投与群とも対照群と同等な体
重推移を示した。

摂餌量； 投与開始 4 週間前から投与終了時まで毎日測定し、1 週間の摂餌量を算出した。

検体投与に関連した変化は認められず、雌雄の全投与群とも対照群と同等な摂
餌量を示した。

検体摂取量； 摂餌量、投与濃度及び体重から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は、以
下の通りであった。

投与濃度 (ppm)		100	300	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.11	9.92	30.63	307
	雌	3.52	10.62	33.74	349

血液学的検査； 投与開始 2 週間前ならびに投与開始 13、26 及び 52 週目に全動物を対象に
血液学的検査を実施した。採血は一夜絶食させた後、頸静脈あるいは機側皮静脈
から行なった。抗凝固剤として、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボ
ラスチン時間の測定にはクエン酸塩を用い、それ以外は EDTA を用いて以下の項目

について測定した。

ヘマトクリット(PCV)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、総白血球数(WBC)、血小板数(Plts)、網赤血球数(Retic)、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)、白血球百分比(好中球; N、リンパ球; L、好酸球; E、好塩基球; B、単球; M)

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

項目	性		雄						雌							
	投与群	週	100		300		1000		10000		100		1000		10000	
			-2	26	26	26	-2	26	52	-2	-2	13	26	-2	13	26
ヘモグロビン				↓88	↓97			↓92								
MCHC								↓96	↓96	↓96	↓97		↓96	↓97		↓95
WBC				↓66	↓74			↓86								
N				↓70	↓52	↓58		↓70								
L								↑149		↑142	↑143	↑159	↑148		↑147	↑141
E				↓26				↓35								

分散分析を用い、Student の t-検定あるいはWilliams の検定により対比検定を実施

↓↑ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

有意差の認められた変化は変動が小さいかあるいは性別間、検査日間、用量間に一貫性がなく、検体投与と関連のないものと考えられた。

血液生化学検査 ; 上述の血液学的検査における同一検査時期に全動物を対象に、抗凝固剤としてヘパリンを用い、遠心分離により得た血漿を以下の項目について測定した。

総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、尿素窒素(UN)、クレアチニン(Crea)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、塩素(Cl)、総コレステロール(Chol)、アルカリフォスファターゼ(AP)、総ビリルビン(T. Bi)、グルコース(Glu)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)

それより高値を示していること、及び雄において同様な変化が認められないことから、検体投与と関連のないものと考えられた。その他検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与開始 26 および 52 週目に間接検眼鏡を用いて、全ての動物を対象に両眼の付属器官、結膜、角膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体及び眼底を検査した。

その結果、観察された全ての変化は供試動物の齢および系統で認められるものであり、検体投与に関連する変化は何等認められなかった。

臓器重量； 全ての動物を対象に剖検を実施した後、以下の臓器重量（絶対重量）を測定した。また、剖検時の体重に基づいて体重比重量（相対重量）を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、脾臓、顎下唾液腺、精巣（含精巣上体）、胸腺、甲状腺、子宮

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

臓器	性別	雄			
	投与群 (ppm)	100	300	1000	10000
肝補正重量*					↑123
肝臓相対重量					↑123
腎臓絶対重量					↑118
前立腺絶対重量					↓55
前立腺相対重量					↓54
脳絶対重量		↓92	↓89	↓96	↓91
胸腺相対重量					↑150

分散分析を用い、Student の t-検定により対比検定を実施

↓↑ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものの

* : 体重を共分散値として共分散分析を実施し肝臓重量を補正

検体投与に関連して、10000ppm 投与群の雄において肝補正重量・相対重量、腎臓絶対重量の増加、及び前立腺絶対重量・相対重量の減少が対照群と比較し有意な変動を示した。また、同群の雌において有意差はないものの肝臓絶対重量の軽度の増加が認められた。脳絶対重量の有意な変動はごく僅かであり、検体投与と関連のないものと考えられた。また胸腺相対重量の有意な増加が認められたが、胸腺補正重量で有意差が認められないことおよび病理学的検査結果から検体投与と関連のないものと考えられた。その他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； 全ての動物を対象に剖検を実施した。

その結果、検体投与に関連する変化は何等認められなかった。

組織病理学的検査； 全ての動物を対象に、重量測定臓器、消化器系（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、大動脈、眼（含視神経）、大腿骨・関節、胆嚢、涙腺、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、胸骨（含骨髄）、舌、気管、膀胱および膣について病理標本を作製し鏡検した。

その結果、検体投与に関連する変化は何等認められず、そのため統計解析は行なわなかった。観察された所見は偶発的なものあるいは毒性学的に意味のないものであった。全ての臓器の所見を次頁以降の表に示す。

以上の結果、検体投与に関連する変動として、10000ppm 投与群の雌雄において、肝臓重量の増加が、また同群の雄において、血漿アルカリフォスファターゼの上昇、腎臓重量の増加、前立腺重量の減少が認められたことから、最大無作用量は雌雄とも 1000ppm（雄 30.63mg/kg/day、雌 33.74mg/kg/day）であると判断される。

組織病理学的検査結果：最終計画屠殺（1／2）

検査時期	臓器	性別 投与群(ppm) 検査動物数 所見	雄					雌				
			0	100	300	1000	10000	0	100	300	1000	10000
			4	4	4	4	4	4	4	3	4	4
最終計画屠殺	肺	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		充血	4	4	3	4	4	4	4	3	4	4
		胸膜下線維化及び単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
		胸膜線維化（軽微）	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		退縮（軽微）	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ節（頸部）	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		色素食食性大食細胞	0	0	1	3	0	0	3	1	1	1
		肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ節（腸間膜）	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		被膜下線維化及び炎性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		色素食食性クッパー細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆嚢	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		リンパ球集簇	2	1	1	0	1	2	1	0	1	1
	腎臓	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		髄質石灰沈着	4	4	4	4	4	3	4	3	4	4
		髄質炎性細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		充血	1	2	1	2	1	2	1	1	1	0
	膣	(評価数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		上皮内炎性細胞浸潤	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	卵巣	(評価数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		嚢胞状卵胞	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		石灰沈着	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
前立腺	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	リンパ球集簇	0	2	0	0	1	-	-	-	-	-	
精巣上体	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	リンパ球集簇	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

組織病理学的検査結果：最終計画屠殺（2/2）

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm) 検査動物数 所見	雄					雌				
			0	100	300	1000	10000	0	100	300	1000	10000
			4	4	4	4	4	4	4	3	4	4
最終計画屠殺	甲状腺	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		嚢胞	1	0	1	0	2	0	1	0	0	0
		リンパ球集簇	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		異所性胸腺組織	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		リンパ球性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		単核細胞を伴った嚢嚢遺残	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		嚢胞	2	1	2	0	0	0	0	0	1	2
	下垂体	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		前葉嚢胞形成	1	1	1	1	0	1	0	2	1	0
	胃	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		充血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胃底部石灰沈着	3	0	1	2	2	0	0	0	0	0
		幽門部粘膜肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	空腸	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		充血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)
		充血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ濾胞明瞭化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ濾胞石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	
	リンパ濾胞明瞭化	4	3	4	3	2	3	4	2	3	3	
皮膚	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	
	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
眼	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	
	水晶体線維の腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

組織病理学的検査結果：途中屠殺（1/2）

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	100	300	1000	10000	0	100	300	1000
		検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見										
途中屠殺	肺	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		左心室部心筋の充血及び出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		左心室部心筋間小動脈の収縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		左心室部心外膜の出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		退縮 (中等度)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ節 (頸部)	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		胚中心の消失	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ節 (腸間膜)	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		被膜周囲の出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓 (ORO stain)	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		散在性の肝細胞脂肪化 (極軽微)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		(PAS stain) グリコーゲン減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		皮質尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
髓質石灰沈着		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
膀胱	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	
	充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
卵巣	(評価数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	
	充血	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
甲状腺	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
上皮小体	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

組織病理学的検査結果：途中屠殺（2 / 2）

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm) 検査動物数 所見	雄					雌				
			0	100	300	1000	10000	0	100	300	1000	10000
			0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
途中屠殺	副腎	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		被膜周囲の出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		前葉嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	十二指腸	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		漿膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		漿膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		穿孔性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症及び出血を伴った粘膜壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	直腸	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
充血		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
リンパ濾胞明瞭化		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
病理学者コメント	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	
	死因は鼠径ヘルニアによる回腸壊死、腹膜炎及び回腸穿孔性潰瘍である。	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 追13)

試験機関: International Research
and Development Corp. (米国)
報告書作成年: 1992 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR系マウス(Charles River CD-1) 1群雌雄各50匹. 開始時7週令

試験期間 : 18ヵ月(1989年4月6日~1990年10月31日)

投与方法 : 飼料に検体を500、5,000、50,000ppmの濃度で混入し、18ヵ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は週に1回調製した。
用量設定

試験項目及び結果 :

一般症状及び死亡率 ; 一般症状及び死亡率を少なくとも1日3回、週末と休日には1日2回(午前と午後)観察した。外観および状態、行動と活動性、排泄機能、呼吸、口、眼および触知されうる腫瘤などの詳細な観察は、少なくとも週に1回行われた。

死亡あるいは切迫屠殺の前に共通してみられた変化は、うずくまり姿勢、糞の減少、努力呼吸、体の冷感触、露出皮膚部分の蒼白あるいは瀕死であった。それ以外には投与群と対照群の間に差のある症状あるいは行動はなかった。

試験終了時の死亡率は対照群、500、5,000、50,000ppm投与群の雄で各々38.0、24.0、26.0、36.0%、雌で各々、26.0、26.0、32.0、54.0%であった。50,000ppm群の雌試験78週後の生存数(23)は、対照群の雌(38)に比べ低値であった。

体重変化 ; 個体別の体重を投与前に2回、投与開始後1~14週は毎週、その後は4週に1回測定した。

試験期間中投与群の雄及び雌の平均体重は、対照群の雄及び雌の平均体重と比較して、時々、統計学的有意差をもって低下したが、それは極めて軽度(6%以下)であった。ただし、50,000ppm群の雌の78週時にだけ対照群と比較してその低下が平均で9%に達した。

摂餌量および摂餌効率； 個体別の摂餌量を 1～14 週は毎週、それ以降は 4 週に 1 回測定した。また、摂餌量と体重から 1～14 週の摂餌効率を算出した。

50,000ppm 群雄の摂餌量(g/kg 体重/日)は、ほとんどの週で対照群の値より有意に増加した。また 50,000ppm 群雌の摂餌量は対照群と比較して時に軽度な増加を示した。5,000 および 500ppm 群の雄及び雌の摂餌量は、ほぼ対照群と同程度であった。

平均摂餌効率は、50,000ppm 群の雌雄および 500ppm 群の雌で軽度に低下した。

検体摂取量； 摂餌量及び投与濃度から検体の摂取量を算出した。

1 日当たりの平均検体摂取量は、500、5,000、50,000ppm 投与群の雄で各々 81、816、8,572mg/kg/day、雌で各々 97、966、9,952mg/kg/day であった。

血液学的検査； 投与後 12 及び 18 ヶ月に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、眼窩洞から採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、平均血球血色素(MCH)、平均血球血色素容積(MCV)、平均血球血色素濃度(MCHC)、白血球および血小板を測定した。また、全生存動物の塗抹標本作製し、対照群と 50,000ppm 投与群について白血球百分比を測定した。

以下に対照群と比べて統計学的有意差の見られた項目を示す。

投与群(ppm)	50,000
性別	雄
検査時期(ヵ月)	12
白血球百分比好中球分節	↑ 128
白血球百分比リンパ球	↓ 86

統計手法：Dunnett の多重比較

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : p < 0.05

検査の結果、いずれの期間においても群間に意味のある差はなかった。

臓器重量； 18 ヶ月計画殺に予定された日まで生存した全ての動物の臓器重量を死後の体重とともに記録した。測定した臓器は以下の通りである。

副腎(2)、下垂体、脾臓、脳と脳幹、精巣上体(2)、精巣(2)、心臓、胸腺、腎臓(2)、前立腺、肝臓/胆嚢、甲状腺/上皮小体、肺/主気管支、子宮、卵巣

以下に対照群と比べて統計学的有意差の見られた項目を示す。

性別	雄			雌		
	500	5000	50000	500	5000	50000
投与群 (ppm)						
心臓 重量 対体重比				↑ 113		
肝臓 重量 対体重比		↑ 115 ↑ 113	↑ 129 ↑ 132	↑ 111	↑ 116	↑ 116 ↑ 122
精巣 重量 対体重比			↓ 64 ↓ 64			
甲状腺上皮小体重量 対体重比	↑ 125 ↑ 126					

統計手法：Dunnett の多重比較

↓ ↑ : p < 0.05

↑ ↓ : p < 0.01

統計学的有意差のみ見られた変化のうち 50,000ppm 投与群雄の精巣の絶対重量及び相対重量の減少が検体投与に関連した変化とされた。50,000ppm 投与群雌雄の肝臓の絶対重量及び相対重量の増加も検体投与に関連した変化と考えられたが、それに対応した病理学的な変化が認められなかったことから病理学的には重要とは考えられなかった。心臓および甲状腺上皮小体に認められた変化は、用量依存性がなく検体投与に関連しているとは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 全ての生存動物及び切迫屠殺動物/死亡動物を対象として検査を行った。検体投与に関連した腫瘍あるいは結節は観察されなかった。検体投与に関連する変化として、50,000ppm 投与群の雄で精巣の小さい個体が 8 例観察された。その他の全ての肉眼的変化は、自然発生的、偶発的もしくは瀕死期の変化と考えられ、検体の投与とは関連がないと考えられた。

組織病理学的検査； 対照群と 50,000ppm 投与群の動物および試験途中で切迫屠殺された動物について、以下に示した臓器を検査した。それに加えて、500 及び 5,000ppm 投与群の局所リンパ節を有するすべての臓器、肉眼的病変部位と標的臓器を検査した。

副腎(2)、肺と主気管支(2)、大動脈、リンパ節、骨(大腿骨)、胸部(縦隔)、骨髓(大腿骨)、腹部(腸間膜)、骨髓塗抹、必要に応じ局部脳(前、中、後)、乳腺領域(雌のみ)、眼球および視神経(2)、脾臓、胆嚢、下垂体、消化管、前立腺および精嚢(2)、食道、唾液腺、顎下腺と顎下リンパ節(2)、胃(腺胃および非腺胃)、坐骨神経、十二指腸、皮膚、空腸、骨格筋(大腿)、回腸、脊髄(頸部、胸部、腰部)、盲腸、脾臓、結腸、胸骨直腸、胸腺領域、性腺、甲状腺/上皮小体(2)、卵巣(2)、気管、精巣と精巣上体(2)、膀胱、心臓、子宮、腎臓(2)、病変部位、肝臓(2葉)、腫瘍

各臓器ごとの腫瘍性病変を付表 1-A~1-C に、腫瘍発生表を付表 2 に、検

体の標的器官と思われる精巣の非腫瘍性病変を付表 3 に示す。

検体投与に関連した組織病理学的変化は、精子無形成を伴った精細管萎縮の発生頻度および程度の明らかな増加であった。この変化は 50,000ppm 投与群で最も顕著であり、50 例中 44 例に変化がみられ、その中で 20 例は萎縮の程度が著しかった。この病変は、肉眼的観察および精巣の臓器重量の有意な変化と対応していた。二次的変化として無精子の精巣上体がみられた。これらの病変は 500ppm 投与群では対照群と比較して統計的有意差はなく、また背景データの範囲内と考えられ、500ppm が無作用量と考えられた。一方雌においては、検体投与に関連した卵巣萎縮等の変化はなかった。

上記の病変以外、この試験において検体投与に関連した腫瘍性病変および非腫瘍性病変は観察されなかった。

頻度が最も高くみられた腫瘍性病変は、この系統の同週齢の動物の無処置対照動物によくみられる典型的なものであった。また観察されたその他の変化は全て自然発生的、偶発的ないしは瀕死期におきたものと考えられ、検体投与とは無関係であった。大部分はこの系統のこの週齢の無処置の対照動物にみられる代表的なものであり、投与群の間におけるそれらの発生率の差は意味があるとは考えられなかった。

50,000ppm 投与群の雌において死亡または切迫殺の発生が増加した。しかし、検体投与に関連した毒性を示唆する異常な病理変化はみられなかった。また同様の影響は雄ではみられなかった。死因が判明出来た例では、アミロイドーシス(特に腎臓アミロイドーシス)が最も多い死因であった。アミロイドーシスはこの系統のマウスでは一般的な加齢性の自然発生疾病である。

以上、本試験ではどの投与群においても検体投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。一方非腫瘍性の変化に関してその無作用量は雄においては体重の変化と精巣の萎縮から 500ppm(81mg/kg)、雌においては体重の変化から 5,000ppm(966mg/kg)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 1-A: 腫瘍性病変

性別		雄				雌			
		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
投与群 (ppm)									
臓器/病変名									
死 亡 ・ 切迫 殺動 物	脳								
	*悪性上皮細胞腫	0/50	0/12	0/13	0/50	0/50	0/13	0/16	1/50
	血液・リンパ								
	*組織球性肉腫	0/4	0/1	0/1	0/2	0/4	0/2	1/5	1/8
	*悪性リンパ腫	2/4	1/1	0/1	2/2	2/4	0/2	1/5	5/8
	肝臓								
	肝細胞腺腫	1/50	0/18	0/18	0/50	0/50	0/14	0/18	0/50
	肺								
	胞巣状細気管支腺腫	0/50	1/17	1/22	2/50	0/50	0/17	0/24	0/50
	*胞巣状細気管支癌	1/50	0/17	0/22	0/50	0/50	1/17	1/24	0/50
	乳腺								
	*腺癌	-	-	-	-	1/50	1/13	0/17	0/49
	卵巣								
	顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	0/49	1/14	0/18	0/50
	下垂体								
	*癌	0/48	0/12	0/13	0/46	0/50	0/13	1/15	0/48
	精巣								
	良性ライジック細胞腫	0/50	0/50	1/50	0/50	-	-	-	-
	甲状腺								
	濾胞細胞腺腫	0/50	0/13	0/13	0/50	1/49	0/12	0/16	0/50
膀胱									
*移行性白血球腫	0/50	0/12	0/14	0/50	1/50	0/13	0/15	0/49	
子宮									
ポリープ	-	-	-	-	1/50	0/42	0/34	0/49	
子宮頸部									
平滑筋腫	-	-	-	-	0/0	0/2	1/2	1/2	
*線維肉腫	-	-	-	-	0/0	0/2	0/2	1/2	
*平滑筋肉腫	-	-	-	-	0/0	1/2	0/2	0/2	
陰									
*平滑筋肉腫	-	-	-	-	0/0	0/1	0/0	1/1	

*悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 1-B:腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
	臓器/病変名								
最終 殺動 物	副腎皮質								
	腺腫	1/50	0/12	0/13	2/50	0/50	0/13	0/16	1/50
	血液・リンパ								
	*組織球性肉腫	1/4	0/1	0/1	0/2	0/4	0/2	1/5	0/8
	*悪性リンパ腫	1/4	0/1	1/1	0/2	0/4	2/2	3/5	0/8
	*骨髄性白血病	0/4	0/1	0/1	0/2	0/4	0/2	0/5	1/8
	肝臓								
	肝細胞腺腫	3/50	4/18	3/18	8/50	0/50	0/14	1/18	0/50
	*肝細胞癌	1/50	0/18	0/18	0/50	0/50	0/14	0/18	0/50
	肺								
	胞巣状細気管支腺腫	2/50	3/17	4/22	3/50	4/50	2/17	4/24	1/50
	*胞巣状細気管支癌	3/50	2/17	4/22	1/50	4/50	2/17	2/24	0/50
	乳腺								
	*腺癌	-	-	-	-	1/50	0/13	0/17	0/49
	下垂体								
	腺腫	0/48	0/12	0/13	0/46	0/50	0/13	0/15	1/48
	唾液腺								
	*腺癌	0/50	0/12	0/13	0/50	1/50	0/13	0/16	0/50
	皮膚								
	角質化扁平上皮腫	0/50	0/16	0/13	0/50	1/50	0/18	0/19	0/50
精巣									
良性ライジッセル細胞腫	0/50	0/50	0/50	2/50	-	-	-	-	
甲状腺									
濾胞細胞腺腫	0/50	1/13	0/13	0/50	0/49	0/12	0/16	0/50	
子宮									
ホリープ	-	-	-	-	0/50	1/42	0/34	0/49	
*間質細胞癌	-	-	-	-	0/50	0/42	0/34	1/49	
膣									
乳頭腫	-	-	-	-	0/0	1/1	0/0	0/1	

*悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 1-C:腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
	臓器/病変名								
全動物	副腎皮質								
	腺腫	1/50	0/12	0/13	2/50	0/50	0/13	0/16	0/50
	脳								
	*悪性上皮細胞腫	0/50	0/12	0/13	0/50	0/50	0/13	0/16	1/50
	血液・リンパ								
	*組織球性肉腫	1/4	0/1	0/1	0/2	0/4	0/2	1/5	1/8
	*悪性リンパ腫	3/4	1/1	1/1	2/2	2/4	2/2	4/5	5/8
	*骨髄性白血病	0/4	0/1	0/1	0/2	0/4	0/2	0/5	1/8
	肝臓								
	肝細胞腺腫	4/50	4/18	3/18	8/50	0/50	0/14	1/18	0/50
	*肝細胞癌	1/50	0/18	0/18	0/50	0/50	0/14	0/18	0/50
	肺								
	胞巣状細気管支腺腫	2/50	4/17	5/22	5/50	4/50	2/17	4/24	1/50
	*胞巣状細気管支癌	4/50	2/17	4/22	1/50	4/50	3/17	3/24	0/50
	乳腺								
	*腺癌	-	-	-	-	2/50	1/13	0/17	0/49
	卵巣								
	顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	0/49	1/14	0/18	0/50
	下垂体								
	腺腫	0/48	0/12	0/13	0/46	0/50	0/13	0/15	1/48
	*癌	0/48	0/12	0/13	0/46	0/50	0/13	1/15	0/48
	唾液腺								
	*腺癌	0/50	0/12	0/13	0/50	1/50	0/13	0/16	0/50
皮膚									
角質化扁平上皮腫	0/50	0/16	0/13	0/50	1/50	0/0	0/0	0/0	
精巣									
良性ライディッヒ細胞腫	0/50	0/50	1/50	2/50	-	-	-	-	
甲状腺									
濾胞細胞腺腫	0/50	1/13	0/13	0/50	1/49	0/12	0/16	0/50	
膀胱									
*移行性白血球腫	0/50	0/12	0/14	0/50	1/50	0/13	0/15	0/49	

*悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 1-C:腫瘍性病変 (続き)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
臓器/病変名									
全動物	子宮								
	ホーリーブ	-	-	-	-	1/50	1/42	0/34	0/49
	*間質細胞癌	-	-	-	-	0/50	0/42	0/34	1/49
	子宮頸部								
	平滑筋腫	-	-	-	-	0/0	0/2	1/2	1/2
	*線維肉腫	-	-	-	-	0/0	0/2	0/2	1/2
	*平滑筋肉腫	-	-	-	-	0/0	1/2	0/2	0/2
	膣								
	乳頭腫	-	-	-	-	0/0	1/1	0/0	0/1
*平滑筋肉腫	-	-	-	-	0/0	0/1	0/0	1/1	

*悪性腫瘍

表 2:腫瘍発生表

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	7	9	9	17	7	5	6	3
	悪性	9	3	5	3	10	7	9	11
腫瘍総数		16	12	14	20	17	12	15	14
腫瘍動物数		14	12	11	18	14	12	14	13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 3: 精巣における非腫瘍性病変

投与群 (ppm)	0			500			5000			50000		
	項目	切迫殺 死亡	最終殺	合計	切迫殺 死亡	最終殺	合計	切迫殺 死亡	最終殺	合計	切迫殺 死亡	最終殺
検査動物数	19	31	50	12	38	50	13	37	50	18	32	50
正常	11	20	31	8	29	37	4	16	20	1	4	5
アミロイドーシス合計	6	2	8	0	3	3	3	4	7	2	2	4
痕跡	1	1	2	0	0	0	1	1	2	1	0	1
軽度	3	0	3	0	2	2	2	3	5	0	0	0
中等度	2	1	3	0	1	1	0	0	0	1	2	3
精細管変性合計	2	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痕跡	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽度	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精細管中等度拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
軽度出血	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
間質細胞過形成合計	0	2	2	0	0	0	0	1	1	0	1	1
痕跡	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
軽度	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
軽度リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
石灰沈着合計	3	5	8	1	6	7	1	8	9	3	4	7
痕跡	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	0	1
軽度	2	3	5	1	6	7	1	5	6	2	3	5
中等度	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1
空胞変化合計	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1
痕跡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
軽度	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
精液形成欠如を伴った精細管萎縮合計	3	4	7	4	7	11	7	18	25*	16	28	44*
痕跡	0	1	1	1	3	4	1	2	3	0	3	3
軽度	2	2	4	1	1	2	1	7	8	2	5	7
中等度	1	1	2	2	2	4	0	7	7	7	7	14
強度	0	0	0	0	1	1	5	2	7	7	13	20
血管石灰沈着合計	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精液鬱滞合計	0	4	4	0	2	2	0	2	2	0	0	0
痕跡	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
軽度	0	3	3	0	1	1	0	2	2	0	0	0

*: 統計学的有意差有り (カイ二乗検定)