

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。

VIII. 毒 性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体を用いた試験成績

資料 番号	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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
1	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂ 270、350、455、 590、770、1000 ♀ 460、590、770、 1000、1300	♂ 550 ♀ 710	昭和大学 (1977)	VIII-8
2	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	経口	♂♀ 270、350、455、 590、770	♂ 455 ♀ 430	昭和大学 (1977)	VIII-9
3	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ 1400、1820、 2370、3080、4000	♂ 2260 ♀ 2600	昭和大学 (1977)	VIII-10
4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	BASF (1992)	VIII-11
5	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	経皮	♂♀ 1400、1820、 2370、3080、4000	♂ 2400 ♀ 2530	昭和大学 (1977)	VIII-12
6	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各10	腹腔内	♂♀ 53、68、89、 115、150	♂ 91 ♀ 94	昭和大学 (1977)	VIII-13
7	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	腹腔内	♂ 53、68、89、 115、150 ♀ 63、82、106、 138、180	♂ 98 ♀ 113	昭和大学 (1977)	VIII-14
8	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	皮下	♂♀ 227、296、385、 500、650、845	♂ 470 ♀ 550	昭和大学 (1980)	VIII-15
9	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	皮下	♂♀ 140、182、237、 308、400	♂♀ 248	昭和大学 (1980)	VIII-16
10 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	吸入 (ダスト)	♂♀ 3.83、5.11、8.40 (mg/L)	LC ₅₀ : ♂ >8.40 ♀ 7.29	BASF (1986)	VIII-17
11 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各6	皮膚貼布	約0.5 g	刺激性なし	BASF (1985)	VIII-19
12 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	0.5g	刺激性なし	RCC NOTOX (1992)	VIII-21
13 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各6	結膜囊	0.1 mL (約39 mg)	ごく軽微な 刺激性	BASF (1985)	VIII-23
14 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法	モルモット	♀20	感作(皮内): 5% 感作(貼付): 5% 惹起(貼付): 60%		感作性なし	BASF (1985)	VIII-25

試験機関: BASF; BASF 毒性研究所
RCC; Research & Consulting Company AG

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。

資料番号	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)	LD50 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
15 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂♀各 10	経口	設定濃度 ♂ 0, 50, 150, 450 ♀ 0, 15, 50, 150 換算濃度 ♂ 0, 50, 130, 450 ♀ 0, 13, 50, 130	設定濃度 ♂ <50 ♀ <15 換算濃度 ♂ <50 ♀ <13 神経毒性なし	BASF (1994)	VII-27
省略	急性遅発性神経毒性							VII-35
16 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各 10	飼料混入	0, 20, 60, 180, 360 (ppm) 設定濃度 ♂ 0, 1.5, 4.6, 13.7, 28.0 ♀ 0, 1.8, 5.4, 15.4, 31.9 換算濃度 ♂ 0, 1.3, 4.1, 12.2, 24.9 ♀ 0, 1.6, 4.8, 13.7, 28.4	♂ 20 ppm ♀ 60 ppm 設定濃度 ♂ 1.5 ♀ 5.4 換算濃度 ♂ 1.3 ♀ 4.8	BASF (1987)	VIII-36
17 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	イヌ	♂♀各 4	飼料混入	0, 25, 100, 400/200 (ppm) 設定濃度 ♂ 0, 0.9, 3.6, 8.7 ♀ 0, 0.9, 3.5, 8.0 換算濃度 ♂ 0, 0.7, 2.9, 7.0 ♀ 0, 0.7, 2.8, 6.4	♂♀ 25 ppm 設定濃度 ♂♀ 0.9 換算濃度 ♂♀ 0.7	BASF (1987)	VIII-43
18	亜急性毒性 3週間	ウサギ	♂♀各 5	皮膚塗布	0.5%, 5% (w/v) 懸濁液を 2 mL/kg 塗布	♂♀ >5%	HRC (1976)	VIII-52
省略	90日間反復吸入毒性							VIII-56
19	亜急性毒性 3週間	ラット	♂♀各 10	吸入 (ダスト)	約 33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	病理学的所見を認めず	HRC (1976)	VIII-57
20 (GLP)	反復経口投与神経毒性 3ヶ月	ラット	♂♀各 10	飼料混入	♂ 0, 50, 200, 450 ♀ 0, 50, 200, 400 (ppm) ♂ 0, 4, 15, 34 ♀ 0, 4, 16, 34	♂ <50 ppm ♀ 50 ppm ♂ <4 ♀ 4 神経毒性なし	BASF (1994)	VIII-60
省略	28日間反復投与遅発性神経毒性							VIII-66

換算濃度：飼料中の被験物質の安定性試験結果に基づき補正した値。

試験機関：BASF；BASF 毒性研究所

RCC；Research & Consulting Company AG

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。

資料番号	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)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
21 (GLP)	慢性毒性 24ヶ月	ラット	♂♀各20	飼料混入	0、5、20、80、320 (ppm) <u>設定濃度</u> ♂ 0、0.2、1.0、3.8、 15.7 ♀ 0、0.3、1.3、5.4、 21.5 <u>換算濃度</u> ♂ 0、0.2、0.9、3.4、 14.0 ♀ 0、0.2、1.2、4.8、 19.1	♂ 80 ppm ♀ 20 ppm <u>設定濃度</u> ♂ 3.8 ♀ 1.3 <u>換算濃度</u> ♂ 3.4 ♀ 1.2	BASF/RCC (1989)	VII-67
22 (GLP)	発がん性 24ヶ月	ラット	♂♀各50	飼料混入	0、5、20、80 (ppm) <u>設定濃度</u> ♂ 0、0.2、0.9、3.8 ♀ 0、0.3、1.3、5.2 <u>換算濃度</u> ♂ 0、0.2、0.8、3.4 ♀ 0、0.3、1.2、4.6	♂♀ 20 ppm <u>設定濃度</u> ♂ 0.9 ♀ 1.3 <u>換算濃度</u> ♂ 0.8 ♀ 1.2 発がん性なし	BASF/RCC (1989)	VIII-85
23 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	♂♀各50 (衛星群 ♂♀各10)	飼料混入	0、20、80、320 (ppm) <u>設定濃度</u> ♂ 0、4、16、70 ♀ 0、6、22、96 <u>換算濃度</u> ♂ 0、4、14、63 ♀ 0、5、20、86	♂♀ 20 ppm <u>設定濃度</u> ♂ 4 ♀ 6 <u>換算濃度</u> ♂ 4 ♀ 5 発がん性なし	BASF/EPL (1989)	VIII-102
24 (GLP)	慢性毒性 12ヶ月	イヌ	♂♀各6	飼料混入	0、15、50、150 (ppm) <u>設定濃度</u> ♂ 0、0.4、1.5、4.5 ♀ 0、0.5、1.7、5.0 <u>換算濃度</u> ♂ 0、0.3、1.2、3.6 ♀ 0、0.4、1.4、4.0	♂ 50 ppm ♀ 15 ppm <u>設定濃度</u> ♂ 1.5 ♀ 0.5 <u>換算濃度</u> ♂ 1.2 ♀ 0.4	BASF/ PATCO (1989)	VIII-122

換算濃度：飼料中の被験物質の安定性試験結果に基づき補正した値。

試験機関： BASF ; BASF 毒性研究所

HRC ; Huntingdon Research Centre

EPL ; EPL Scientific Limited

PATOCO ; PATCO-Experimental Pathology Consulting AG

RCC ; Research & Consulting Company AG

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。

資料番号	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)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
25 (GLP)	繁殖毒性	ラット	♂♀各24	飼料混入	0、5、30、180 (ppm) <u>設定濃度</u> P雄：0、0.46、2.78、 16.98 P雌：0、0.54、3.19、 19.02 F ₁ 雄：0、0.46、2.71、 17.06 F ₁ 雌：0、0.51、3.11、 18.92 <u>換算濃度</u> P雄：0、0.42、2.53、 15.45 P雌：0、0.49、2.90、 17.31 F ₁ 雄：0、0.42、2.47、 15.52 F ₁ 雌：0、0.46、2.83、 17.22	5 (ppm) ----- <u>設定濃度</u> P雄：0.46 P雌：0.54 F ₁ 雄：0.46 F ₁ 雌：0.51 <u>換算濃度</u> P雄：0.42 P雌：0.49 F ₁ 雄：0.42 F ₁ 雌：0.46 繁殖能に対する影響なし	BASF/ PATCO (1989)	VII-131
26 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	0、3、10、30	親：3 胎児：3 催奇形性なし	BASF (1987)	VII-139
27	催奇形性	ウサギ	♀11~14	経口	0、25.0、50.0、75.0	親：25.0 胎児：<25.0 催奇形性なし	BASF (1980)	VII-143
			♀15	経口	0、6.25、12.50、25.00	親：>25.0 胎児：12.5 催奇形性なし	BASF (1980)	VII-148
28 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀12~15	経口	0、5、15、45	親：15 胎児：15 催奇形性なし	BASF (1993)	VII-152
29	変異原性 rec-assay 復帰突然変異 宿主経由試験	<u>rec-assay</u> <i>Bacillus subtilis</i> H-17、M-45株 <u>復帰突然変異</u> <i>Escherichia coli</i> WP2 hcr株 <i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA1535、100、 1537、1538、98 <u>宿主経由</u> <i>S. typhimurium</i> G- 46株		<i>in vitro</i>	<u>rec-assay</u> 10、30、50、75、100、 150、200 μg/disk <u>復帰変異</u> 1、5、10、50、100、 200 μg/plate <u>宿主経由</u> 50×2、100×2 mg/kg	陰性	残留農薬 研究所 (1977)	VII-157

換算濃度：飼料中の被験物質の安定性試験結果に基づき補正した値。

試験機関：BASF；BASF 毒性研究所

EPL；EPL Scientific Limited

PATOCO；PATCO-Experimental Pathology Consulting AG

RCC；Research & Consulting Company AG

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。

資料 番号	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)	LD50 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
30 (GLP)	変異原性 復帰突然 変異	チャイニーズハムスター卵巣由 来培養細胞 (CHO細胞)		<i>in vitro</i>	S9+ 0.0064, 0.01, 0.0215, 0.0464, 0.1, 0.215, 0.464	陽性	BASF (1986)	VIII-161
31 (GLP)	変異原性 UDS試験	雄ラット由来肝細胞		<i>in vitro</i>	37.5, 75, 150, 300 (mg/kg)	陰性	HAZLETON (1986)	VIII-163
32 (GLP)	変異原性 rec-assay	枯草菌 (H17株、M45株)		<i>in vitro</i>	1, 10, 100, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 μ g/plate	陰性	HAZLETON (1987)	VIII-165
33 (GLP)	変異原性 rec-assay	枯草菌 (H17株、M45株)		<i>in vitro</i>	1, 10, 100, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 μ g/plate	陰性	HAZLETON (1989)	VIII-168
34 (GLP)	染色体異常	ヒト・リンパ球細胞		<i>in vitro</i>	S9+ 2.5, 12, 25 μ g/mL S9- 0.002, 0.01, 0.05 μ g/mL	陰性	BASF (1989)	VIII-171
35 (GLP)	小核試験	マウス	♂♀各5	経口	45, 90, 180 mg/kg	陰性	BASF (1985)	VIII-173

試験機関： BASF;BASF 毒性研究所
EPL ; EPL Scientific Limited
PATOCO ; PATCO-Experimental Pathology Consulting AG

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。

資料番号	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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
36	生体機能への影響に関する試験							RCC AG Knoll AG (1986)	VII-175
	中枢神経系	一般症状	マウス	♂3	経口	0、100、200	<100		
		睡眠時間	マウス	♂6	経口	0、100、200	<100		
		ペンテタリウム瘧疾	マウス	♂6	経口	0、100、200	<100		
		ストリキニーネ瘧疾	マウス	♂6	経口	0、100、200	影響なし		
		体温	ラット	♂6	経口	0、100、200	<100		
		体温	ウサギ	♂5	経口	0、100	影響なし		
		運動	マウス	♂4	経口	0、100、200	<100		
		脳波	ラット	♂6	経口	0、200	<200		
	呼吸循環器系	血圧 心拍数 呼吸数	ウサギ	♂3	腹腔内	0、50	影響なし		
	自律神経系	摘出回腸	モルモット	♂1	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL	<10 ⁻⁴ g/mL		
		摘出精管	モルモット	♂4	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL	影響なし		
		摘出気管	モルモット	♂6	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL	<10 ⁻⁵ g/mL		
	消化器系	炭末輸送	マウス	♂10	皮下	0、100	<100		
		胃液分泌	ラット	♂5	経口	0、100、200	<100		
	骨格筋	骨格筋	ラット	♂4	腹腔内	0、50	<50		
	血液	血液凝固	ラット	♂7	経口	0、100、200	影響なし		
溶血作用		ウサギ	♂2	<i>in vitro</i>	0.1、1、10%	<0.1%			

試験機関： BASF: BASF 毒性研究所
RCC ; Research & Consulting Company AG

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. 代謝物

を用いた試験成績

資料番号	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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
37 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0、68.1、100、147、215	♂ 約162.6 ♀ 約147.0	BASF (1986)	VII-183
38 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 0、50、100、200	♂ 約120 ♀ 約100	BASF (1987)	VII-185
39 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 0、215、1000、1470、2150	♂ 約1000 ♀ 1930	BASF (1987)	VII-186
40 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	♀ 0、3、10、30	親 : 3 胎児 : 10 催奇形性なし	BASF (1987)	VII-189
41 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀16	経口	♀ 0、1、3、10	親 : 3 胎児 : 10 催奇形性なし	RCC (1986)	VII-193
42 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535、TA100、 TA1537、TA98株		<i>in vitro</i>	S9+ 20、30、60、100、 125、250、500、2500、 5000 μg/plate	陰性	BASF (1986)	VII-197
43 (GLP)	変異原性 rec-assay	枯草菌 (H17株、M45株)		<i>in vitro</i>	S9+ 1、10、100、500、 1001、2502、5004、 10008 μg/plate	陰性	HAZLETON (1989)	VII-199
44 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト・リンパ球細胞		<i>in vitro</i>	S9+ 0.1、0.5、1.0 S9- 0.05、0.1、0.5 μg/mL	陰性	BASF (1987)	VII-202

試験機関 : BASF; BASF 毒性研究所
RCC ; Research & Consulting Company AG
HAZLETON; Hazleton Biotechnologies

3. 製剤を用いた試験成績

製剤は原体と同一のため省略

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. 原 体

(1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試 験 機 関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年： 1977 年

検体の純度：

試 験 動 物： ウィスター系ラット、体重：雄 80～100 g 雌 80～100g、1 群雌雄各 10 匹

観 察 期 間： 7 日間

投 与 方 法： 検体を 0.1%HEC (ヒドロキシエチルセルロース) 水溶液に懸濁して 10mL/kg の用量で経口投与した。

※報告書に投与前絶食の記載なし。

観 察 ・ 検 査 項 目： 中毒症状および生死を 7 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄： 270、350、455、590、770、1000 雌： 460、590、770、1000、1300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 550 (462～655) 雌： 710 (592～852)
死亡開始時間および 終 了 時 間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症 状 発 現 お よ び 消 失 時 期	投与後 10 分から発現 投与後 4 日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 270 雌： 460

中毒症状としては、雌雄共に呼吸粗大、流涙、流涎、自発運動の低下およびうずくまり姿勢が観察された。生存例では雌雄ともに、鼻部への赤色粘液様分泌物の付着、立毛および衰弱が観察された。

死亡は、雄で 350mg/kg 以上、雌で 590mg/kg 以上の投与群でみられた。

剖検所見では、腸管全体がやや膨張し、各臓器に軽度の充血がみられた以外に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物： dd系マウス、体重：雄 18～22 g 雌 18～22 g、1群雌雄各 10匹

観察期間： 7日間

投与方法： 検体を 0.1%HEC (ヒドロキシエチルセルロース) 水溶液に懸濁して 10mL/kg の用量で経口投与した。

※報告書に投与前絶食の記載なし。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 7日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	270、350、455、590、770
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 455 (382～541) 雌： 430 (374～495)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1日から開始 投与後 2日に終了
症状発現および 消失時期	投与後 10分から発現 投与後 4日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 270 雌： 270

中毒症状としては、雌雄共に呼吸粗大、流涙、流涎および自発運動の低下が、さらに雄ではうずくまり姿勢、雌では痙攣が観察された。生存例では雌雄とも衰弱がみられ、さらに雄では鼻部の赤色粘液様分泌物付着および立毛が観察された。

死亡は、雌雄共に 350mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、腸管全体がやや膨張していた以外に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.3)

試験機関：昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット、体重：雄 100～120 g 雌 80～100 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解して背部に塗布した。1回の塗布量は 0.2～0.4 mL とし、乾燥させながら所要回数 of 処理を行った。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 7 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	1400、1820、2370、3080、4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2260 (1970～2600) 雌：2600 (2110～3200)
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時期	投与後 30 分から発現 投与後 4 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：1400 雌：1400

中毒症状としては、雌雄共に呼吸が粗くなり、自発運動の低下、流涙およびうずくまりが観察された。

死亡は、雌雄共に 1820mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常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。

④ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 4)

試験機関： BASF (ドイツ)
[GLP 対応]
報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

供試動物： Wistar/CHBB: THOM(SPF)ラット、若齢成熟動物、
体重：雄 265～274 g 雌 225～243 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.5%精製カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して、背部及び背部側部に 4.0 mL/kg の用量で 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。体重は、処理前、その後は 1 週間に 1 回および試験終了時点に測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄： 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄： > 2000
死亡開始時間および終了時間	雌雄： 死亡例なし
症状発現および消失時期	雌雄： 中毒症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 2000

中毒症状は、観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。
また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常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ヨウ株式会社にある。

⑤マウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.5)

試験機関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年： 1977年

検体の純度：

試験動物： dd系マウス、体重：雄 20～25 g 雌 18～22 g、1群雌雄各 10匹

観察期間： 7日間

投与方法： 検体を DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解して背部に塗布した。1回の塗布量は 0.05～0.1 mL とし乾燥させながら所要回数 of 処理を行った。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 7日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	1400、1820、2370、3080、4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 2400 (2050～2810) 雌： 2530 (2060～3110)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1日から開始 投与後 6日に終了
症状発現および 消失時期	投与後 30分から発現 投与後 7日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 1400 雌： 1400

中毒症状としては、雌雄共に呼吸が粗くなり、自発運動の低下、流涙、うずくまりおよび消耗状態が観察された。

死亡例は、雌雄共に 1820mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、消化管、特に胃の中に食物がなく、飼料摂取のなかったことを示していた。その他には、特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常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。

⑥ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No.6)

試験機関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年： 1977年

検体の純度：

試験動物： ウィスター系ラット、体重：雄 80～100 g 雌 80～100 g、1群雌雄各 10匹

観察期間： 7日間

投与方法： 検体を 0.1%HEC (ヒドロキシエチルセルロース) 溶液に懸濁して 10 mL/kg の用量で腹腔内投与した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 7日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	53、68、89、115、150
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 91 (79～105) 雌： 94 (80～110)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 7分から開始 投与後 1日に終了
症状発現および 消失時期	投与後 5分から発現 投与後 1日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 53

中毒症状としては、雌雄共に流涙、流涎および痙攣がみられ、さらに雄では自発運動の低下が観察された。

死亡例は、雌雄共に 68mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

⑦マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No.7)

試験機関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年： 1977年

検体の純度：

試験動物： dd系マウス、体重：雄 18~22 g 雌 18~22 g、1群雌雄各 10匹

観察期間： 7日間

投与方法： 検体を 0.1%HEC (ヒドロキシエチルセルロース) 水溶液に懸濁して 10 mL/kg の用量で腹腔内投与した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 7日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄： 53、68、89、115、150 雌： 63、82、106、138、180
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 98 (83~116) 雌： 113 (96~133)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 5分から開始 投与後 1日に終了
症状発現および 消失時期	投与後 2分から発現 投与後 1日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 53 雌： 63

中毒症状としては、雌雄共に流涙、流涎、痙攣および自発運動の低下が観察された。

死亡例は、雄 68mg/kg 以上、雌 82mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

⑧ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 No.8)

試験機関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室

報告書作成年： 1980年

検体の純度：

試験動物： ウィスター系ラット、体重：雄 90～105 g 雌 88～94 g、1群雌雄各 10匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を 0.1%HEC（ヒドロキシエチルセルロース）水溶液に懸濁して 10 mL/kg の用量で背部皮下に注射した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時、投与 7 および 14 日後に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	227、296、385、500、650、845
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 470 (392～564) 雌： 550 (440～688)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 5 分に開始 投与後 1 時間に終了
症状発現および 消失時期	投与直後から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄： 227 雌： 227

中毒症状としては、雌雄共に自発運動の低下、呼吸促迫、流涙、流涎、四肢姿勢、立毛、振戦および強直性痙攣が観察された。死亡直後には眼瞼・鼻孔周囲に血様付着物がみられた。また、296 mg/kg 以上の雌雄で、一時的な体重増加抑制がみられた。

注射部位には、腫脹・発赤などは認められなかった。

死亡例は、雌雄共に 296mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、死亡動物で肺のうっ血および背部皮下に薬物の残存がみられた以外に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No.9)

試験機関：昭和大学歯学部口腔衛生学教室
報告書作成年：1980年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス、体重：雄 29～34 g 雌 23～26 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を 0.1%HEC（ヒドロキシエチルセルロース）水溶液に懸濁して 10 mL/kg の用量で背部皮下に注射した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時、投与 7 および 14 日後に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	140、182、237、308、400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共：248 (212～290)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 7 分に開始 投与後 1 日に終了
症状発現および 消失時期	投与直後から発現 投与 2 日に消失
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄：140 雌：140

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動の低下、呼吸促迫、流涙、流涎、四肢姿勢、立毛、振戦および強直性痙攣が観察された。また、眼瞼・鼻孔周囲に血様付着物がみられた。体重変化については、雄では異常は認められなかったが、雌の 182 mg/kg 以上で体重増加抑制がみられた。

注射部位には、腫脹・発赤などは認められなかった。

死亡例は、雌雄共に 182mg/kg 以上でみられた。

剖検所見では、死亡動物で肺のうっ血および背部皮下に薬物の残存がみられた以外に特記すべき変化は認められなかった。

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

⑩ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.10)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1986 年

検体の純度：

試験動物： ウィスター系ラット、8~9 週齢、平均体重：雄 229~312 g
雌 161~206 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： めのう製乳鉢で微粉碎した検体を粉塵発生装置を用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度 (mg/L) を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	38.1	59.9	85.2
実測濃度 (mg/L) ※1	3.83	5.11	8.40
粒子径分布 (%)			
< 1.2 (μm)	11.2	—	5.3
1.2 ~ 2.8	10.8	9.6	11.9
2.8 ~ 5.5	38.1	37.0	32.5
5.5 ~ 8.5	14.6	26.4	19.6
8.5 ~ 18.2	7.4	20.8	17.5
18.2 ~ 29.5	4.0	2.2	5.7
> 29.5	13.9	3.9	7.5
空気力学的質量中位径 (μm)	5.42	8.14	6.10
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm) の割合 (%)	60.1	46.6	49.7
チャンバー容積	約 55 L		
チャンバー内通気量	50L/分		
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露		

※1 重量測定法により 4 回測定した平均

観察・検査項目： 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重は、試験開始時、7 日後および観察期間終了時に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

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：

投与方法	吸 入
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	雄 >8.40 雌 7.29 (6.09~9.50)
死亡開始時間及び終了時間	暴露当日から開始 暴露後 1 日に終了
症状発現及び消失時間	暴露終了後から発現 暴露 14 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 5.11 雌 3.83

中毒症状としては、雌雄とも各群に、痙性歩行 (trembling gait)、赤色様鼻分泌物、腹部被毛の黄色の汚れ、鼻部の赤色様痂皮 (血液反応陽性)、立毛、うずくまり、赤色尿 (血液反応陽性) および貧血が認められ、8.40 mg/L 群のみ後肢のひきずり (運動機衰弱) が観察された。これらの中毒症状は観察期間中に消失したが、尿血液検査の陽性、腹部被毛の汚れ、さらに 8.40 mg/L 群のみ軽度の後肢のひきずりおよび立毛が観察終了時まで認められた。

雌雄の体重増加は、観察期間の第 1 週に増加抑制がみられたが、第 2 週以降は回復した。

死亡例は、雄 8.40mg/kg 以上、雌 5.11mg/kg 以上でみられた。

肉眼的病理検査では、雌雄の死亡動物に全身性うっ血がみられ、8.40 mg/L の雄 1 匹に軽微な肺気腫、雌 2 匹に強度の肺充血が認められた。生存動物では何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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) 皮膚及び眼に対する刺激性

①ダゾメットのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.11)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1985 年

検体の純度：

試験動物： 白色ウィーン成熟ウサギ、平均体重：雄 3.12 kg (3.10~3.14 kg)
雌 2.95 kg (2.82~3.02 kg)、雄 2 匹 雌 4 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体約 0.5 g を 50%水懸濁液として、刈毛した動物の背部の皮膚 (約 2.5 cm 四方) に 4 時間、半閉塞貼布した。貼布終了後、皮膚に残った検体はルトロールおよびルトロール/水 (1:1) を用いて拭き取った。

観察項目： 適用開始 4、24、48 および 72 時間後に貼布部位の刺激性変化 (紅斑および浮腫) の有無等を観察した。なお、刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

・紅斑および浮腫

0； なし

1； きわめて軽度

2； 容易に識別できる

3； 中等度ないし重度

4； 重度

結果： 観察した刺激性変化の採点は、以下のとおりであった。

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。

動物 番号	項 目	最高 評点※	暴露後時間（時間）			
			4	24	48	72
1	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
2	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
3	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
4	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
5	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
6	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅 斑	24	0	0	0	0
	浮 腫	24	0	0	0	0
平均	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

※判定基準の最高評点

投与部位に紅斑および浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、ダズメット原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

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。

②ダゾメットのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.12)

試験機関： RCC NOTOX (オランダ)
[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

供試動物： ニュージーランド白色 (SPF) 雄ウサギ、約 12 週齢、
体重： 2000～2238 g、1 群 6 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、Micropore テープ上に貼り付けた不織布パッチを用いて、直ちに片方の脇腹上の刈毛した区画の皮膚に処理した。検体を用いずに、反対側の脇腹にも同様に処理して対照とした。包帯を腹部周囲に巻き付け、伸縮性包帯を用いて所定の位置に固定した。処理後 4 時間に包帯を取り去り、残っている被験物質を水道水で湿らせたティッシュ、続いて乾燥したティッシュを用いて除去した。

観察項目： 一般状態を、観察終了日まで 1 日 1 回観察した。処理部位の刺激性変化を、パッチ除去後 50 分、24、48 および 72 時間に観察し、以下に示した数値による採点システムを用いて、皮膚病変を等級付けした。

紅斑および痂皮の形成

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別出来る)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑 (深紅色) からわずかな痂皮の形成 (深部損傷) まで	4

浮腫の形成

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別出来る)	1
軽度浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別出来る)	2
中等度浮腫 (約 1 mm の膨隆)	3
高度浮腫 (1 mm の膨隆と暴露範囲を越えた拡がり)	4

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： 全動物の一般状態に異常は認められなかった。50分後には、4匹の動物に極めて軽度の紅斑が観察されたが24時間以内に消失した。腐食作用および皮膚の着色は観察されなかった。刺激性変化の評点は、下表の通りであった。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間（時間）			
			50分	24	48	72
3597	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3598	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3599	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3600	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3601	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3607	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	4	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.67	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

以上の結果から、ダゾメット原体はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利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ダゾメットのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.13)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：

試験動物： 白色ウィーン種ウサギ (平均体重：雄 2.84 kg、雌 2.90 kg)、
雄 2 匹 雌 4 匹

観察期間： 72 時間

方法： 検体を約 39 mg を右眼に適用し、左眼を無処理対照とした。洗眼はしなかった。

観察項目： 投与 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。なお、眼病変の採点基準は以下のとおりである。

・結膜浮腫および角膜混濁度：

- 0； なし
- 1； 僅かに認める
- 2； 容易に識別できる
- 3； 著しい
- 4； 極めて著しい

・結膜の発赤：

- 0； 発赤なし
- 1； 僅かに認める
- 2； 容易に識別できる
- 3； 著しい

・虹 彩：

- 0； 正常
- 1； 角膜周囲充血
- 2； 虹彩充血

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： 観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

項目			最高 評点	暴露後時間 (時間)				
				1	24	48	72	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
動物 番号 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	
		浮腫	4	2	0	0	0	
合計			78	19	9	1	0	
平均			13	3.2	1.5	0.2	0	

角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかったが、投与 1 時間後にのみ雄 1 匹を除いて縮瞳が観察された。

結膜については、軽度の発赤が認められたが 72 時間後には消失した。また軽微な結膜浮腫が投与 1 時間後にのみ認められた。

以上の結果から、ダゾメット原体はウサギの眼粘膜に対して僅かな刺激性があるものと思われる。

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) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.14)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年： 1985 年

検体の純度：

供試動物： Pirbright White 系雌性モルモット、体重 253~300 g、
1 群 20 匹 (対照群は各 10 匹)

観察期間： 72 時間

試験操作： [Maximization 法]

用量設定： 96 時間以内に検体のオリーブ油懸濁液の 24 時間閉塞貼布を 2 回行った結果
60%濃度まで刺激反応は全く認められなかった。

したがって、60%溶液を感作及び惹起濃度とした。

また、油懸濁液またはフロイントアジュバント/蒸留水 (1:1) の 5%検体
製剤を皮内投与することが可能であったため、皮内感作濃度を 5%とした。

皮内感作： 肩を刈毛し、下記のとおり皮内注射を行った。

A) 前 列： 検体を含まないフロイントアジュバント/水 (1:1) 乳化液 0.1
mL ずつを 2 カ所

B) 中間列： 検体の 5%オリーブ油懸濁液 0.1 mL ずつを 2 カ所

C) 後 列： 検体の 5%フロイントアジュバント/水 (1:1) 乳化液 0.1 mL
ずつを 2 カ所

対照群 1 および 2 に対しては、検体を含まない担体だけを同様に処理した。

経皮感作： 皮内感作の 1 週間後に感作時と同じ部位に、検体の 60%オリーブ油懸濁液約
0.3 g を塗布した 2×4 cm の濾紙を 48 時間閉塞貼布した。各対照群に対して
は、検体を含まない担体 (オリーブ油) のみを適用した、

誘 発： (1回目) 検体の 60%オリーブ油懸濁液約 0.15 g を 2×2 cm の濾紙に塗布し、
試験群および対照群 1 に対して経皮感作の約 14 日後に刈毛した右
脇腹に 24 時間閉塞貼布した。またすべての群について、担体のみ
を同様に左脇腹に処理した。

(2回目) すべての群について 1 回目の誘発の 1 週間後に左脇腹に検体を同
じ方法で処理し、右脇腹には担体のみを処理を行った。

観察項目： 誘発開始の約 24、48 および 72 時間後の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に
観察した (感作性の評価は 48 時間後の判定結果に基づく)。

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 :

群	感 作				供 試 動 物 数	感作反応動物数						陽性率 (%)						
	感 作		惹 起			48 時間後			72 時間後			48 時間	72 時間					
	皮内	経皮	1 次	2 次		皮膚反応評点					計							
						0	1	2	3	4		計						
検 体	5% 検体	60% 検体	60%検体		20	14	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0
			オリーブ油			14	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0
	オリ ーブ 油	オリ ーブ 油	60%検体		10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			オリーブ油			10	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0

※ 検体投与群において合計 6 例が死亡した (1 例は肺炎の疑いのため屠殺、他の 5 例は肺気腫、腹膜炎あるいは肺炎のため死亡)。

皮内感作後の注射部位に検体の有無に関係なく、フロイントアジュバント/蒸留水 (1:1) では紅斑と浮腫、オリーブ油では紅斑のみが認められた。

経皮感作では検体の有無に関係なく、オリーブ油で紅斑と浮腫に加えて、痂皮形成 (皮内感作の結果による) が認められた。

2 回の惹起後、試験群および対照群のいずれにおいても皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるダゾメットの皮膚感作性は陰性であると判断する。

申請者注：本試験において陽性対照群を試験していない理由について BASF 毒性研究所より以下の説明を受けている。

本試験に用いた動物種に対しては、陽性対照化合物 DNCB により 1 年に 2 回定期的に試験している。本試験 (報告年月：1985 年 11 月) の直前にこの試験が実施 (1985 年 9 月) され、試験動物が陽性対照化合物に対して十分感受性であることが確認された。

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。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.15)

試験機関： BASF (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体の純度：

供試動物： Wistar (Chbb:THOM) 系 SPF ラット、投与開始時 42 日齢
体重 (投与開始時)：雄 184～215 g、雌 140～183 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間 (1993 年 6 月 11 日～1993 年 7 月 1 日)

投与方法： 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に溶解した検体溶液を雄動物には設定用量 50、150 および 450 mg/kg、雌動物には 15、50 および 150 mg/kg を 10 mL/kg の容量で単回強制経口投与した。対照群には、0.5%CMC 溶液のみを投与した。なお、投与した検体溶液を分析した結果、実際の用量は以下の通りであったが、全ての記述は、設定用量を用いて行った。

雄：0、50、130 および 450 mg/kg、雌：0、13、50 および 130 mg/kg

用量設定根拠；

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・検査項目および結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、観察期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態； 一般状態を毎日 1～2 回観察し、触診を含む詳細な観察を週に 1 回実施した。

検体投与に関連した異常な徴候は、いずれの投与群にも認められなかった。

体重変化； 投与前、投与後 0、7 および 14 日（試験終了後の剖検時）に体重を測定し、体重増加量を計算した。

群平均体重および体重増加量を次表に示した。

表 1 体重および体重増加量

項目	測定日	用量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	50	150	450	0	15	50	150
体重 (g)	0 日	197.0	196.3	196.8	195.0	151.9	155.7	153.5	154.3
	7 日	247.3	244.7	↓ 229.9	↓ 215.8	173.4	178.0	171.5	171.9
	14 日	289.8	292.0	279.7	↓ 265.6	187.7	198.7	188.2	191.0
体重増加量 (g)	0～7 日	50.3	48.4	↓ 33.1	↓ 20.8	21.5	22.3	18.0	17.6
	0～14 日	92.8	95.7	82.9	↓ 70.6	35.8	43.0	34.6	36.7

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

検体投与による影響として、高用量群雄において、統計学的有意な体重低下が投与後 7 日（対照群より約 13%低下）および 14 日（対照群より約 8%低下）に認められ、中用量群雄においても、統計学的有意な体重低下が投与後 7 日（対照群より約 7%低下）に認められた。

また、体重増加量においても高用量群雄において、統計学的有意な減少が 0～7 日（対照群より約 59%低下）および 0～14 日（対照群より約 24%低下）に認められ、中用量群雄においても、有意な減少が 0～7 日（対照群より約 34%低下）に認められた。

その他の投与群には、投与に関連した影響は認められなかった。

詳細な状態の観察および機能検査；投与前 7 日、投与後 1 時間、7 および 14 日に、以下の詳細な検査を行った。

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。

ホームケージにおける観察；姿勢、痙攣、振戦、行動、排便、排尿および全般的観察（その他の全ての異常所見）

本観察では、閉眼が投与後 0 日に高用量群雄 8 例および雌全例、中用量群雄 7 例および雌 3 例並びに低用量群雄 1 例に認められた。低用量群雌並びに全検体投与群の投与前 7 日、投与後 7 および 14 日の観察中には、異常な徴候は認められなかった。

オープンフィールドにおける観察；体毛、皮膚の色調、姿勢、流涎、呼吸、活動性、意識状態、発声、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼球突出および 2 分間の立ち上がり回数

FOB（総合機能観察） ランク分けの詳細

項目	ランク分け	症 状
被毛	0	所見なし
	1	退 色
	2	肛門性器部位の尿着染
	3	立 毛
	4	脱 毛
	5	その他の所見
皮膚の色調	0	所見なし
	1	退 色
	2	赤色化
	3	蒼白色化
	4	その他の症状
姿 勢	0	所見なし
	1	しゃがみ姿勢
	2	腹臥位
	3	側臥位
	4	背臥位
	5	斜 位
	6	後弓反張
流 涎	0	所見なし
	1	軽度の流涎（口の周りが若干湿っている程度、無色）
	2	中等度の流涎（口が湿っており、茶色の場合がある）
	3	重度の流涎（極度に口が湿っており、手足の湿り）

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。

項目	ランク分け	症 状
呼 吸	0	所見なし
	1	努力呼吸
	2	あえぎ呼吸
	3	呼吸亢進
	4	不規則呼吸
運 動 量	0	所見なし
	1	活動過剰
	2	運動量の低下
	3	無気力
意 識 状 態	0	所見なし
	1	覚醒水準の低下
	2	周囲への反応なし
発 声	0	所見なし
	1	発 声
振 戦	0	所見なし
	1	軽 度
	2	重 度
痙 攣	0	所見なし
	1	軽 度
	2	重 度
異 常 行 動	0	所見なし
	1	緩慢な行動
	2	攻撃的
	3	他の所見
歩 行 障 害	0	所見なし
	1	脚を高く上げて歩行
	2	軽度の運動失調
	3	重度の運動失調
	4	不全麻痺
	5	麻 痺
流 涙	0	所見なし
	1	軽度の流涙
	2	中等度の流涙
	3	重度の流涙
眼 球 突 出	0	所見なし
	1	眼球突出

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。

FOB（総合機能観察）結果

項目	観察日	ランク	投与群(mg/kg)								
			雄				雌				
			0	15	50	150	0	15	50	150	
被毛(0-5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	5
流涎(0-3)	0	1	0	2	9	10	0	0	0	3	8
流涙(0-3)	0	1	0	2	8	8	0	0	0	6	9
運動量(0-3)	0	2	0	3	6	10	0	0	0	4	6

本観察では、被毛の変化（肛門性器部位の尿着染、ランク 2）が、高用量群雌 5 例および中用量群雌 1 例に認められた。

ランク 1 の流涎が、高用量群雄全例および雌 8 例、中用量群雄 9 例および雌 8 例、並びに低用量群雄 2 例に認められた。

ランク 1 の流涙が、高用量群雄 8 例および雌 9 例、中用量群雄 8 例および雌 6 例、並びに低用量群雄 2 例に認められた。

運動量の低下（ランク 2）が、高用量群雄全例および雌 6 例、中用量群雄 6 例および雌 4 例並びに低用量群雄 3 例に認められた。

これらの変化には用量への依存がみられ、検体投与の影響と考えられた。

次表に示したように、統計学的有意な立ち上がり回数の減少（ランク 2）が、全検体投与群の雄全例、並びに高および中用量群雌全例に認められた。歩行異常（脚を高く上げて歩行、ランク 1）が、中用量群雄 1 例に認められた。しかし、検体投与に関連した影響はみられず、この所見が 1 例の動物にだけ認められたことから、偶発的なものと考えられた。低用量群雄では、検体投与に関連した所見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ヨウ株式会社にある。

表 2 立ち上がり回数並びに前肢および後肢握力の測定結果

項目	測定日	用量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	50	150	450	0	15	50	150
立ち上がり回数	投与前 7日	6.9	5.2	4.0	4.2	10.9	8.9	11.0	12.7
	投与後 0日	4.2	↓ 1.1	↓ 1.3	↓ 1.4	7.6	4.5	↓ 0.9	↓ 1.1
	7日	3.8	4.4	3.6	4.1	11.1	11.4	12.6	10.8
	14日	3.4	3.7	2.6	4.4	11.3	12.1	13.5	12.6
前肢握力	投与前 7日	2.4	2.6	2.4	2.3	2.6	2.4	2.4	2.7
	投与後 0日	3.4	3.3	3.3	3.2	3.5	3.7	3.5	3.7
	7日	4.0	4.0	4.1	3.6	3.4	2.9	3.3	3.4
	14日	3.9	3.9	3.9	3.8	3.6	3.8	↑ 4.0	↑ 4.1
後肢握力	投与前 7日	0.9	1.1	1.0	↑ 1.1	1.4	1.2	1.3	1.3
	投与後 0日	1.7	1.5	1.4	1.6	1.7	1.8	1.6	1.6
	7日	1.7	1.7	1.7	1.6	2.0	1.8	1.9	1.9
	14日	1.9	2.2	2.0	1.9	2.3	2.5	2.5	2.6

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.02$,

↑ ↓ : $p < 0.002$ (Mann-Whitney の U 検定)

感覚検査/反射試験; 感覚過敏、腹腔の張り具合、眼瞼閉塞、眼瞼反射、瞳孔径、瞳孔反射、耳介反射、聴覚 (驚愕反応)、嗅覚、痛覚認知、正向反応、視覚 (肉眼的姿勢認識)、前肢および後肢握力、並びに着地開脚幅

定量的検査項目を除いた検査では、いずれの投与群においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

定量的検査項目 (前肢および後肢握力並びに着地開脚幅) については、前頁の表 2 に示したように投与後 14 日に高および中用量群雌で、前肢握力の統計学的に有意な増大が認められた。測定値は対照群の値と非常に近く、握力の増大には明らかな毒性の影響がみられないことから、これらの所見には生物学的意義はみられず、従って検体投与の影響からは除外した。投与前 7 日には、高用量群雄において後肢握力の統計学的に有意な増大が認められた。全群の値が非常に近似していたことから、この結果には生物学的意義はみられなかった。その他の群には、統計学的に有意な変動又は影響は認められなかった。

自発運動量; FOB 実施と同日に自発運動量の測定をケージ毎に 4 本の赤外線を備えた Multi-Varimex-System を用いて実施した。測定は投与後 4.5 時間 (投与の影響が最大に達する時間) に開始し、5 分間に赤外線を横切る回数を合わせて 12 回測定した。

表 3 自発運動量の測定結果

測定日	用量 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	50	150	450	0	15	50	150
投与前 7日	85	130	152	121	187	185	153	166
投与後 0日	83	51	↓ 17	↓ 17	205	↓ 159	↓ 69	↓ 29
7日	126	138	147	149	282	290	239	224
14日	144	203	180	153	252	268	215	225

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.02$,

↑ ↓ : $p < 0.002$ (Mann-Whitney の U 検定)

表 3 に示したように投与後 0 日に高および中用量群雄、並びに全検体投与群雌に、自発運動量（測定した 12 回の合計）測定値に統計学的有意な低下が認められた。低用量群雄では、統計学的有意な変化は認められなかった。投与前 7 日、投与後 7 日および 14 日の測定中には、いずれの投与群においても統計学的に有意な変化は認められなかった。

各測定時における測定値を対照群の値と比較すると、最初の幾つかの測定時の値には全投与群雄全例、並びに高および中用量群雌全例において統計学的に有意な低下が認められた。これらの全投与群における数値の低下は、検体投与に関連したものと考えられた。

また、投与前 7 日に中用量群雄の 8 及び 12 回目の測定時、投与後 7 日におよび高用量群雄の 12 回目の測定時に統計学的有意な変動が認められたが、用量相関性は認められず検体投与前にもみられた変化であることから、検体投与とは関連のない偶発的変化であると考えられた。

神経病理学的検査；各群雌雄各 5 例を試験終了時にネブタールを用いて深麻酔して、灌流固定により屠殺した。Soerensen リン酸緩衝液を洗浄に用い、Karnovsky 溶液を固定に用いた。屠殺した動物を剖検し、出来るだけ詳細に肉眼的な病理学的検査を行った。

対照群および雌雄それぞれの高用量群の以下の器官について、エポキシ樹脂包埋／トルイジンブルー染色を行って鏡検した。

背側根神経節、背側根神経線維、腹側根神経線維、近位坐骨神経（坐骨切痕）、脛骨神経（膝部）、腓腹神経（膝部）および腓腹筋

対照群および雌雄それぞれの高用量群の以下の器官については、パラフィン包埋／ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、鏡検した。

脳（前頭葉、頭頂葉および間脳、中脳、橋、小脳、延髄）、脊髄（頸部膨大部および腰部膨大部）およびガッセル神経節

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。

高用量群雄動物に自然発生的な内水頭症（先天性水頭症）が認められ、対照群雄 2 例および高用量群雄 1 例においては、近位坐骨神経に軽微な軸索の自然発生的な変性が認められた。

検体投与に関連した変化は、いずれの器官にもみられず、神経病理学的異常は認められなかった。

結論： 以上の結果から、本剤のラットを用いた急性神経毒性試験において、全ての用量の強制経口投与後の数時間以内に投与に関連した流涎、流涙、立ち上がり回数
の低下等の臨床徴候、及び自発運動量の低下が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌動物に投与した設定用量の 15 mg/kg 体重（検体の試料中安定性試験の結果に基づく実測値：13 mg/kg 体重）未満であった。

しかし、検体投与に関連した所見が投与後 7 および 14 日には認められなかったことから、全ての症状は可逆的（雄の体重への影響を除く）であった。更に、中枢神経系および末梢神経系の総合的な神経病理学的検査においても、検体投与に関連した影響は認められなかった。従って、本試験においてみられた症状は、検体による薬理効果または急性的な全身毒性によるものと考えられる。結論として、本検体は経口投与したラットの神経系には恒久的な損傷を引き起こさないと考えられる。

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。

(5) 急性遅発性神経毒性

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) 90日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.16)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年： 1987年

検体の純度：

供試動物： ウィスター系ラット、1群雌雄各10匹、開始時6週齢
平均体重：雄169g (147~183g)、雌131g (120~142g)

投与期間： 3ヵ月 (1985年10月15日~1986年1月17日)

方法： 検体を0、20、60、180および360 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週2回調製した。給餌用調製飼料は最長2日間隔で交換した。

用量設定根拠：

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。

以上の結果から、今回のラットにおける 3 ヶ月間混餌投与試験では 2、60、180 および 360 ppm の濃度を設定した。

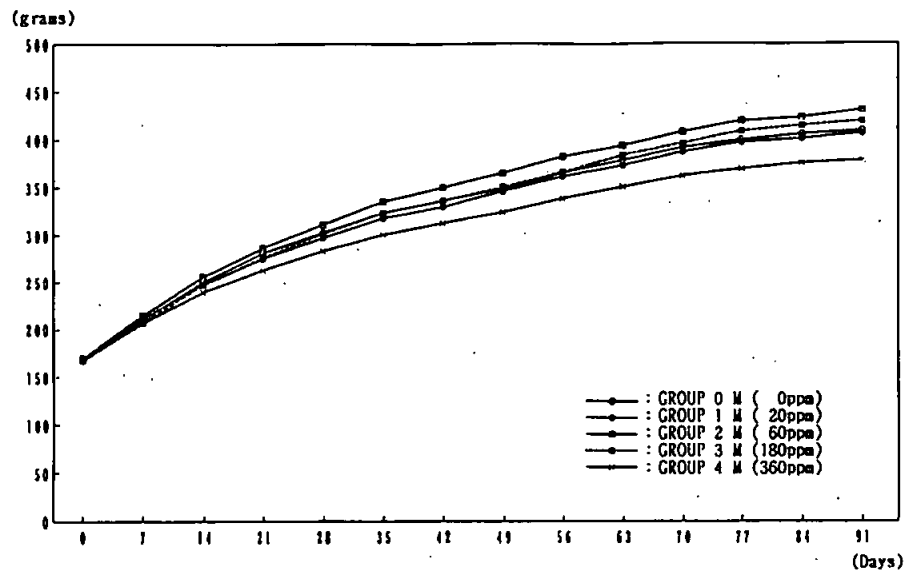
観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

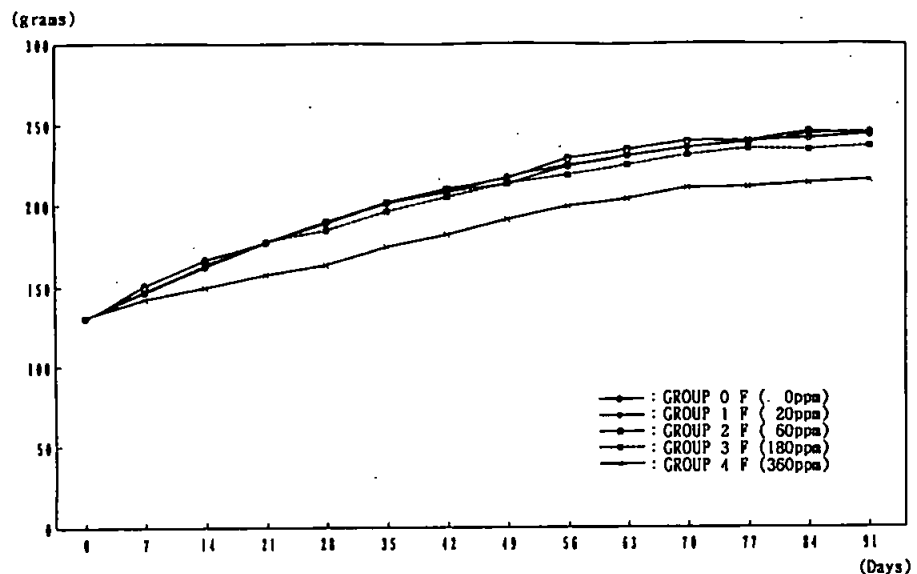
投与の全期間を通して、投与に起因する症状は認められなかった。また試験期間中、死亡は認められなかった。

体重変化； 全動物の体重を週 1 回測定した。体重変化を下表に示す。

雄ラットの体重変化；



雌ラットの体重変化；



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。

360 ppm 投与群雌の体重が、試験開始 2 週目以降、対照群に比べて有意な低値 (Dunnet の t 検定 $p < 0.01$) を示した。同群雄では、試験開始 3 週目以降、統計学的に有意ではなかったが、軽度の低値を示し、検体投与の影響と考えられた。

また、360 ppm 投与群雌 (Dunnet の t 検定 $p < 0.01$) は全試験期間を通して、同群雄 (Dunnet の t 検定 $p < 0.05$) は試験開始 3~5 週に、それぞれ有意な体重増加抑制を示したが、180 ppm 以下の投与量では、対照群に比べて有意な変動は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

360 ppm 投与群雌 (Dunnet の t 検定 $p < 0.01$) で摂餌量の減少がみられた以外は、対照群と同様であった。

検体摂取量；摂餌量測定時に算出した平均検体摂取量および飼料中の検体の濃度管理分析結果に基づき補正した同値を下表に示す。

投与群 性別	20 ppm		60 ppm		180 ppm		360 ppm	
	A	B	A	B	A	B	A	B
雄(mg/kg/日)	1.5	1.3	4.6	4.1	13.7	12.2	28.0	24.9
雌(mg/kg/日)	1.8	1.6	5.4	4.8	15.4	13.7	31.9	28.4

(注) A：設定濃度に基づく値。

B：有効成分の試料中安定性試験の結果より、11%減とした値。

血液学的検査；投与後 43 および 86 日目に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、絶食させずに眼窩静脈叢から採血し、ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、プロトロンビン時間を測定した。

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。

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。

雄								
投与量 (ppm)	20		60		180		360	
検査時期(日)	43	86	43	86	43	86	43	86
ヘモグロビン量								↓96
赤血球数				↓95				
MCV			↑102					
MCHC	↑103							
血小板数			↑111		↑111		↑115	
白血球数						↑125		↑128
プロトロンビン時間		↓92						
雌								
投与量 (ppm)	20		60		180		360	
検査時期(日)	43	86	43	86	43	86	43	86
ヘモグロビン量								↓95
MCH						↓97		
MCV							↑102	
MCHC		↓97				↓97	↓96	↓97
血小板数						↑109		
白血球数						↓78		
プロトロンビン時間	↑108							

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (t検定)

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

360 ppm 投与群雌雄でヘモグロビン量の軽度の減少がみられたが、その他の赤血球関連のパラメーター（赤血球数、MCH、MCV、MCHC）で用量相関のある変化がみられなかったことから、この変化は検体投与の影響ではないと考えられる。また、60ppm 以上投与群雄及び 180ppm 投与群雌において血小板数の有意な高値がみられたが、用量相関も無く、毒性学的意義も不明確であるため、検体投与の影響ではないと考えられる。さらに、20ppm 投与群雌雄でみられたプロトロンビン時間の有意な変化は、60ppm 以上投与群ではみられず、偶発的な変化であると考えられる。

血液生化学的検査；前述の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて、総ビリルビン、クレアチニン、尿素、ナトリウム、カリウム、総蛋白、グルコース、無機リン、カルシウム、塩素、トリグリセリド、コレステロール、アルブミン、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) およびアルカリフォスファターゼ (ALP) 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。

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。

雄								
投与群	20		60		180		360	
検査時期	43	86	43	86	43	86	43	86
クレアチニン	↓87				↓90		↓90	
総蛋白					↓94	↓94	↓94	↓93
グルコース						↑110		
無機リン					↓95		↓92	
トリグリセリド								↓69
コレステロール	↑120	↑123		↑119				↑124
GPT							↓83	
GOT							↓58	
雌								
投与群	20		60		180		360	
検査時期	43	86	43	86	43	86	43	86
総ビリルビン				↓71				
クレアチニン								↓81
尿 素		↓81		↓84				
ナトリウム			↓98					
カリウム								↓88
総蛋白	↓96		↓92	↓94	↓94	↓95	↓91	↓91
グルコース						↓92		
塩 素						↑103		↑103
アルブミン	↓93	↓93	↓93	↓94	↓93	↓95	↓92	↓92
ALP		↓88		↓84				↓83

↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01 (t 検定)

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

20ppm 以上投与群雌にみられた総蛋白の変化は、20 ppm 投与群と 360 ppm 投与群に 18 倍の用量差があったにもかかわらず、変動値には明らかな用量相関性が認められなかった。

180ppm 以上投与群雄の総蛋白の変化については用量相関性がみられたことから検体投与の影響と考えられる。

雌のアルブミンに総蛋白と同様の変化が認められ、すべての投与群で有意に低下したが、用量相関性は認められなかった。しかしながら検査結果は 360 ppm 群が最も低く、この投与群でのみ検体投与に関連するアルブミンの変動があると思われる。

さらに、投与終了時に 360 ppm 投与群雌でクレアチニンおよびカリウムが、また雄でトリグリセリドが有意に減少したが、これらの減少が検体投与に起因するかどうかは明らかではない。その他の変動については、用量相関性がみられないことから、検体投与の影響で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。

尿検査； 投与後 38 日および 80 日に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲンおよび沈渣を検査した。

各投与群とも対照群と統計学的有意差はなく、異常は認められなかった。

眼検査； 投与開始前および投与終了時に、高用量群（360 ppm）および対照群の全動物についてハンドスリットランプで屈折系を検査し、さらに投与終了時に KOWA カメラを用いて眼底検査を行った。

検体投与による影響と考えられる前房部あるいは眼底の異常は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時の全生存動物を対象として解剖後、肝、腎、副腎、精巣および脳の重量を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄				雌			
検査時期		投与終了時 (91 日)				投与終了時 (91 日)			
投与量		20	60	180	360	20	60	180	360
体重									↓89
肝	絶対重量		↑113	↑114	↑109				
	比重量		↑107	↑111	↑118			↑109	↑122
腎	絶対重量								
	比重量								↑111
精巣	絶対重量								
	比重量				↑112				
脳	絶対重量								
	比重量								↑110
副腎	絶対重量								↓85
	比重量								

Williams の検定：↑↓；p<0.05、↑↓；p<0.01

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

60 ppm 以上投与群雄で、肝絶対および比重量が有意に増加し、用量相関性もみられることから、検体投与の影響と考えられる。また 180 ppm 以上投与群雌でみられた肝比重量の有意な増加も病理組織学的検査において変化がみられていることから検体投与の影響と考えられる。

ほかに 360 ppm 投与群でのみ、有意な変化を示す臓器も認められたが、病理組織学的所見が観察されたのは肝のみであったことから、肝以外の臓器重量の変動は、体重減少に起因するか、あるいは偶発的なものと考えられる。

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。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、剖検を行った。

剖検では、偶発性と考えられる肉眼病変がわずかに認められたのみであった。

病理組織学的検査；上記の剖検を実施した動物を対象として、脳、下垂体、甲状腺／上皮小体、胸腺、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣／卵巣、子宮、前立腺、皮膚、乳腺（雌）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、骨格筋、末梢神経（坐骨神経）、眼、大腿骨、胸骨（骨髄）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、および肉眼的病変部について、病理標本を作製し、鏡検した。

性 別		雄					雌				
検査時期		投与終了時					投与終了時				
投与量 (ppm)		0	20	60	180	360	0	20	60	180	360
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	限局性浸潤	4	5	8	10**	7	1	4	6*	6*	3
	脂肪浸潤	7	8	9	10	10	3	3	4	7	8*

Fisher の直接法 : * ; p<0.05、** ; p<0.01

肝重量増加のみられた 60 ppm 以上投与群雄、ならびに 180 ppm 以上投与群雌で脂肪浸潤が増加がみられた。その他に対照群と比べて有意差の認められた病理組織学的所見はみられなかった。

以上のことから、360 ppm 投与群雌雄で、体重及び体重増加量の減少、同群雌で摂餌量及びアルブミンの低下、180ppm 以上投与群雄における総蛋白の減少、60ppm 以上投与群雄における肝絶対及び比重量の増加、180ppm 以上投与群雌における肝比重量の増加が認められ、また、病理組織学的検査でも、肝重量の増加に伴う肝細胞脂肪浸潤が認められた。

したがって、無毒性量は、雄で 20 ppm (1.5 mg/kg/日、換算値：1.3 mg/kg/日)、雌で 60 ppm (5.4 mg/kg/日、換算値：4.8 mg/kg/日) 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。

② イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性

(資料 No.17)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年： 1987 年

検体の純度：

供試動物： イヌ (ビーグル)、1 群雌雄各 4 匹 (4~9 カ月齢)

投与開始時平均体重： 雄 8.6 kg、雌 8.7 kg

投与期間： 3 カ月間 (1985 年 8 月 14 日~11 月 19 日)

投与方法： 検体を 0、25、100 および 400/200 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、これを同量の水と混ぜてペーストとした。この一定量 (700 g/頭) を 3 カ月間毎日摂食 (給餌時間は 1 時間) させた。400ppm 投与群では、嘔吐による食欲消失、体重減少が激しかったため、投与 23 日より 200 ppm に減量した。検体を混入した飼料は毎週少なくとも 2 回調製し、調製後、速やかに 4°C で保存した。ペースト状飼料は、毎日給餌直前に調製した。

用量設定根拠；

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・検査項目および結果：

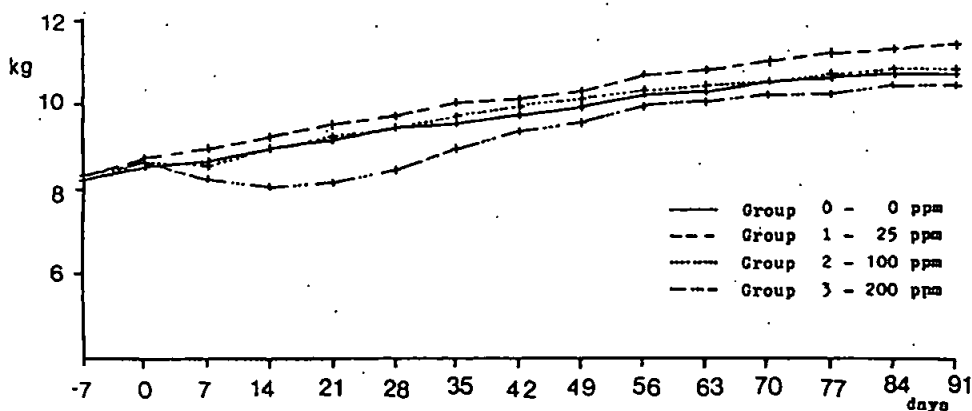
一般状態および死亡率；一般状態は少なくとも1日1回、生死の有無を1日2回（休日は1回）観察した。異常のみられた場合は数回観察した。

投与期間中、死亡は認められなかった。

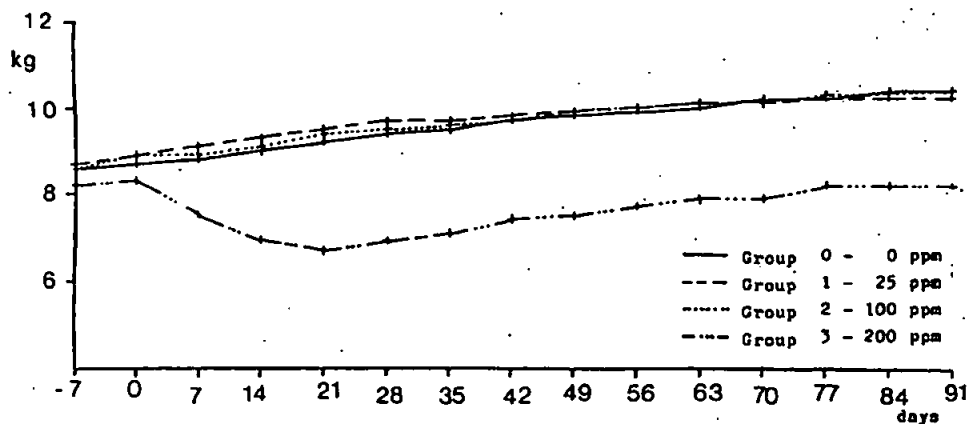
400/200 ppm 投与群の雄2匹、雌1匹に、400 ppm 投与時に数度の嘔吐が認められた。投与量を200 ppm に減らした後は、嘔吐は観察されなかった。本症状は検体投与に関連したものと思われる。また100 ppm 投与群雄1匹に一時的な糞量の減少が、25 ppm 投与群雄1匹に嘔吐（投与1日目）が観察されたが、いずれの症状も軽度で散発的であったことから、偶発性の症状と推察した。

体重変化； 試験期間中1週間に1度、全動物の体重を測定した。

雄の体重変化；



雌の体重変化；



400/200 ppm 投与群雌雄に著しい体重増加量の低下がみられた。その後、投与量を 200 ppm に変更した投与 23 日後より徐々に体重は回復し、雄は試験終了時に初期体重に比べて平均 1.9 kg 増加し、他の試験群と同様の増加量であった。

雌は 400ppm 投与期間及びその後の期間での体重増加量の低下が著しく（投与 14~35 日 Kruskal-Wallis Anova+Mann-Whitney U tests $p<0.05$ ）、試験終了時には他の試験群に比べて平均 0.2 kg の減少であった。

摂餌量および食餌効率；毎日、午前中の遅い時刻に約 1 時間かけて給餌し、この給餌時間後の残量を測定して摂餌量を算出した。食餌効率は、週毎の群平均体重増加量と群平均摂餌量から算出した。

400 ppm 投与群では、雄 1 匹を除く雌雄全動物で投与開始後 3 週間にわたり食欲が著しく消失した。投与量を 200 ppm に減らしてからは、摂餌量はかなり増加したものの、雌雄各 2 匹に一時的な摂餌量の低下がみられた。この一時的な食欲消失は、雌の場合は体重減少との関係から検体投与に関連したものであると考えられるが、雄については体重に対して影響が認められないことから、偶発性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。

対照群を含めた 100 ppm 以下の投与群においても一過性の食欲不振を示す個体がみられたが、これは偶発性変化と判断された。ただし、100 ppm 投与群雌 1 匹が示した投与 9 週間で 12 回におよぶ摂餌量低下は例外的で、検体の影響でないと断言することはできなかった。

平均食餌効率では 400/200 ppm 投与群は他の群と比べ、雄では軽度、雌では顕著な低値を示した。なかでも 400 ppm 投与開始後 3 週間では、他の群より著しく低く、前述の検体投与による体重増加抑制との関連を示したが、他の投与群の食餌効率は、対照群とほぼ同程度であった。

検体摂取量；摂餌量および設定濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) および被験物質の飼料中の安定性の測定結果に基づく同値を次表に示す。

性別 \ 投与群	25 ppm		100 ppm		400/200 ppm	
	A	B	A	B	A	B
雄	0.9	0.7	3.6	2.9	8.7	7.0
雌	0.9	0.7	3.5	2.8	8.0	6.4

(注) A：設定濃度に基づく値。

B：安定性の測定結果より 20%減とした値。

申請者注) イヌの試験における飼料中の被験物質安定性は、以下のように報告されている。

調製後経過時間	設定濃度に対する残存率 (%)
15 分	82.2
30 分	74.0
60 分	65.1

本試験実施中の観察によれば、ほとんどのイヌは給餌後 10~15 分で摂取を完了した。従って、調製後給餌までの時間を考慮して、補正值は設定濃度の 20%減とした。

血液学的検査；投与開始 1 日前、投与 47 および 90 日に、動物の前腕橈側皮静脈から採血し、ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、網赤血球数、ハインツ小体、メトヘモグロビン量、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) およびプロトロンビン時間 (PT) について検査した。

対照群に比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

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

雄									
投与群 ppm	25			100			400/200*		
検査時期 (日)	-1	47	90	-1	47	90	-1	47	90
ヘモグロビン量									↓ 93
赤血球数									↓ 93
ヘマトクリット値									↓ 93
PTT					↑ 111	↑ 110		↑ 111	↑ 109

雌									
投与群 ppm	25			100			400/200*		
検査時期 (日)	-1	47	90	-1	47	90	-1	47	90
ヘモグロビン量								↓ 79	↓ 83
赤血球数								↓ 81	↓ 87
ヘマトクリット値								↓ 80	↓ 84
血小板数	↓ 77			↓ 79			↓ 71		↑ 130
白血球数		↑ 123			↑ 142				
PTT	↑ 105								↑ 109
PT									↑ 109

* 投与後 23 日より 200 ppm に減量

t 検定: ↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

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

400/200 ppm 投与群の投与 90 日雄および 47 日以降の雌において、ヘモグロビン量、赤血球数およびヘマトクリット値が有意に減少し、貧血症状が認められ、これらの変化は検体投与の影響と考えられる。また、同群雌にみられた血小板数の増加は、貧血に関連した変化と推察された。

さらに、100ppm 以上投与群雄および 400/200ppm 投与群雌において PTT の有意な高値がみられ、同群雌では PT の有意な高値も認められたが、用量相関性がみられず、検体投与と関連のない変化と考えられる。

その他の変動については、用量相関がみられず検体投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期に、全生存動物から採取した血液の血漿を用いて、総ビリルビン、クレアチニン、尿素、ナトリウム、カリウム、総蛋白、グルコース、無機リン、カルシウム、塩素、トリグリセリド、コレステロール、アルブミン、グロブリン、GPT、GOT、アルカリフォスファターゼ (ALP) を測定した。

対照群に比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

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

雄									
投与群 ppm	25			100			400/200*		
検査時期 (日)	-1	47	90	-1	47	90	-1	47	90
コレステロール						↑ 109			
GPT					↓ 86			↓ 78	
GOT	↑ 114			↑ 121			↑ 124		

雌									
投与群 ppm	25			100			400/200*		
検査時期 (日)	-1	47	90	-1	47	90	-1	47	90
総ビリルビン						↓ 46	↓ 62		
総蛋白									↓ 88
無機リン						↑ 124	↑ 113		↑ 125
カルシウム								↓ 93	
塩 素								↑ 103	
トリグリセリド	↓ 84	↓ 77							
コレステロール								↓ 83	↓ 82
アルブミン								↓ 89	↓ 85
GPT								↓ 68	

* 投与後 23 日より 200 ppm に減量。

t 検定: ↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01

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

400/200 ppm 投与群雌に総蛋白、コレステロールおよびアルブミンの低下が、同群雌雄に GPT 活性の低下が認められ、これらの変化は検体投与に関連したものと考えられた。

100ppm 以上投与群雌の無機リンの変化は用量相関がなく、投与開始前にもみられたことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

また、400/200 ppm 投与群雌でみられたカルシウムの低値は、おそらくアルブミンの低下に関連するものと考えられた。

その他の変動は、用量相関なく検体投与に起因するとは考えられなかった。

尿 検 査 ; 投与開始 6 日前、投与開始後 44 および 86 日目に、全動物から一晚尿を採取し、尿量、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、比重および沈渣について検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始時および投与終了時に、全生存動物について KOWA カメラを用いて眼底の検査を実施した。

検体投与に関連のある異常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。

臓器重量； 投与終了時の全絶食動物について、体重ならびにこれら動物の肝臓、腎臓、副腎、甲状腺および精巣の絶対重量を測定し、比重量（対体重比）を算出した。対照群に比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
検査時期		投与終了時			投与終了時		
投与群 (ppm)		25	100	400/200*	25	100	400/200*
体重							↓ 79
肝	絶対重量						
	比重量		↑ 111	↑ 115			↑ 122

* 投与後 23 日より 200 ppm に減量。

t 検定：↑ ↓；p<0.05、↑ ↓；p<0.01

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

400/200 ppm 投与群雌雄および 100 ppm 投与群雄で形態学的異常を伴わない肝比重量の有意な高値を示した。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、剖検を行った。

個々の動物に自然発生性病変が散発的に観察されたのみで、検体投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査；剖検を実施した動物を対象として、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺、気管、心、大動脈、唾液腺（顎下腺）、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、卵巣、子宮、前立腺、皮膚、乳腺（雌）、食道、胆のう、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、骨格筋、坐骨神経、眼、胸骨（含骨髓）、大腿骨、脊髄（頸部、胸部、腰部）、および肉眼的異常部位を検査した。

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。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	25	100	200/400	0	25	100	200/400
試験終了時	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝	限局性肉芽腫	3	3	4	3	3	4	1	4
		限局性壊死		1						
		封入体								1
		胆汁うっ滞			1				2	1
		ヘモジデリン沈着症								1
		脂肪浸潤					1			
		肺炎	3	3	4	3	3	4	1	4
	肺	巨細胞性肺炎	1			1				
		気管支肺炎	1			1				
		急性化膿性肺炎	1			1			1	
		カタル、剥離	1		1		1			
		寄生虫性肺炎				1				
		間質性肉芽腫						1		1
		辺縁性肺気腫	1	1	3	2	4	4	4	3
	脾	ヘモジデリン沈着	3	4	1	4	2	3	3	4
		限局性脾周囲炎		1		2	3			1

※統計処理は未実施

肝比重量の有意な増加を示した動物に重量増加の原因となる変化は認められなかった。

限局性肉芽腫あるいは種々の肺炎様病巣が多くの動物に観察されたが、これらについては用量相関性が全く認められず、寄生虫性の変化であると推察された。400/200 ppm 投与群雌雄すべての脾に、ヘモジデリン沈着の軽度な増加が観察された。本所見は他の試験群の動物すべてには観察されず、病変の程度も異なっていた。また、血液生化学的検査における血色素量、赤血球数及びヘマトクリット値の有意な低下が同投与群にみられていることからこれらの変化は検体投与の影響であると考えられる。

その他の変化については、各病変の用量群の発生頻度分布から推察して、検体投与に関連しない自然発生性病変と判定された。

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。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 3 ヶ月間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、400/200 ppm 投与群の雌雄に嘔吐、体重増加抑制、摂餌量および食餌効率の顕著な減少（特に 400 ppm 投与時）、ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値および GPT 活性の低下、形態学的異常を伴わない肝比重量の増加および脾臓のヘモジデリン沈着が発現した。また、同群雌に体重増加抑制ならびに血小板数の増加、総蛋白、コレステロールおよびアルブミンの低下が認められた。100 ppm 投与群雌 1 匹に偶発性とはみなすことのできない摂餌量の低下が、また、同群雄に形態学的異常を伴わない肝比重量の増加が認められた。

したがって、無毒性量は雌雄ともに 25 ppm (0.9 mg/kg/日、換算値 : 0.7 mg/kg/日) 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。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

ウサギにおける21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.18)

試験機関：Huntingdon Research Centre
(イギリス)

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、平均体重（投与開始時）；雄 2.83 kg、雌 2.78 kg、1群雌雄各5匹

試験期間：3週間塗布（1日1回6時間／週7日）
※詳細な試験期間は報告書に記載なし。

方法：処理24時間前に刈毛して動物の背部皮膚（約10cm四方）を露出させた。刈毛は試験期間中必要に応じて繰り返した。さらに、両脇腹に沿って約3cm間隔で出血させない程度に角質層まで1連の平行する切傷をつけ皮膚を搔爬した。搔爬は毎週繰り返した。処置した皮膚に0.5%検体懸濁液（試験群1）あるいは5%検体懸濁液（試験群2）を1日当り体重1kgにつき2mLの割合で塗布した〔0.5%CMCナトリウム水溶液（以下0.5%SCMCとする）に懸濁〕。塗布は毎日6時間、週7日間で3週間続けた。対照群の動物には検体を含まない0.5%SCMCのみを同量塗布した。塗布した後、毎回閉鎖包帯をした。6時間の塗布後、温石けん水で洗って検体を除去し、次いできれいな温水ですすいだ。各検体懸濁液は、毎日処理直前に新しく調製した。

試験項目および結果：

刺激性変化；皮膚の局所反応（紅斑および浮腫）を全動物について毎日観察し、以下の採点基準にしたがって記録した。

・紅斑と痂皮形成

- 0：紅斑なし
- 1：軽度な紅斑
- 2：輪郭のはっきりした紅斑
- 3：中等度な紅斑
- 4：重度な紅斑（赤かぶ色）～軽度な痂皮形成（深い損傷）

・浮腫形成

- 0：浮腫なし
- 1：軽度な浮腫
- 2：輪郭のはっきりした浮腫（隆起により輪郭のはっきりしている）
- 3：中等度な浮腫（隆起が約1mm）
- 4：重度な浮腫（1mm以上の隆起で塗布部分の外にも及んでいる）

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。

観察された皮膚反応を次表にまとめた。

表 1. 刺激性変化の観察結果

群	所見：程度		適用後日数													
			雄動物							雌動物						
			0	1	5	10	15	20	21	0	1	5	10	15	20	21
試験群 0.5% SCMC	紅斑：	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	浮腫：	0	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
試験群 1 0.5% 検体 懸濁液	紅斑：	0	5	3	1	0	0	0	0	5	5	2	0	0	0	0
		1	0	2	4	4	3	1	1	0	0	3	3	2	3	3
		2	0	0	0	1	2	4	4	0	0	0	2	3	2	2
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫：	0	5	5	1	1	0	0	0	5	5	3	1	1	0	0
		1	0	0	4	1	3	1	2	0	0	1	0	0	1	1
		2	0	0	0	2	2	4	3	0	0	1	2	4	4	4
		3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
試験群 2 5% 検体 懸濁液	紅斑：	0	5	5	0	0	0	0	0	5	5	1	0	0	0	0
		1	0	0	3	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
		2	0	0	2	4	5	4	5	0	0	2	3	5	5	5
		3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫：	0	5	5	0	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0
		1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
		2	0	0	3	5	4	5	5	0	0	1	4	5	4	4
		3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注；塗布 0、1、5、10、15、20、21 日後の結果を抜粋。数字は匹数

一般状態； 健康状態不良あるいは全ての毒性徴候、並びに行動上の何等かの変化とともに全動物について毎日観察し、記録した。

試験群 1 および 2 のいずれの動物にも、検体塗布によるものと考えられる行動上の変化や中毒症状は観察されなかった。

体重変化； 全動物について試験開始時、その後は 1 週間間隔で体重を測定した。

検体塗布に起因すると考えられる変化は試験群 1 および 2 いずれにおいても認めらず、体重増加率は対照群と同様であった。

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。

摂餌量； 各動物の摂餌量を毎週記録した。

試験群の摂餌量は試験期間を通じて対照群の動物とほぼ同じであった。

血液学的検査；塗布前に全動物の外側耳静脈から、さらに、3週間の塗布終了後に対照群および試験群2の動物から同様に採血した。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数および白血球型別百分率を測定した。

塗布前および塗布終了後に測定した全検査項目について、検体塗布によると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；3週間の塗布終了後に対照群および試験群2の動物の外側耳静脈から採血し、尿素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルカリフォスファターゼ、GPT、ナトリウム、およびカリウムを測定した。

試験群について測定したほとんど全ての検査項目について対照群と差がなかったが、以下の検査項目においてのみ有意差がみられた。

投与群	5%	
性別	雄	雌
検査時期	第3週	第3週
カリウム	↑ 110 (5.5 mEq/l)	↑ 116 (5.2 mEq/l)
α2グロブリン		↑ 167 (0.5 g%)

t検定 ↑ : p<0.05、↑ : p<0.01、↑ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの。

()内は実際の測定数値。

5%検体投与群雌雄のカリウム及び雌のグロブリンで有意な高値が認められたが、これらに対応する病理組織学的所見が認められないことから、検体投与に関連した重要な変化ではないと考えられた。

眼科学的検査；塗布前および3週間の塗布終了後に全動物の眼をKeelerの間接検眼鏡で調べた。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 3週間の塗布終了後に全動物を屠殺し、脳、甲状腺、心、肝、腎、副腎、および生殖腺について臓器重量を測定した。

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ョウ株式会社にある。

全ての臓器において検体投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、副腎、腎、下垂体、膀胱、肝、皮膚（塗布した部分としない部分）、脳（延髄）、肺、脾、十二指腸、リンパ節（頸部及び腸間膜）、胃、胆嚢、骨髓塗抹、胸腺、生殖腺、結腸、子宮、回腸、膵、および肉眼的病変部について、病理標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

検体塗布によると考えられる肉眼的病理所見は認められず、鏡検においても毒性学的に意味のある変化は認められなかった。検体を塗布した部分の皮膚が厚くなっているのが観察され、試験群 2 ではこの肥厚はより顕著で壊死を伴っており、雌雄各 1 例で皮膚の皮下出血が観察された。

以上の結果から、本剤のラットに対する 3 週間経皮投与による 21 日間反復経皮投与毒性試験における影響として、塗布部位に種々の皮膚反応が観察されたが、その他に検体投与の影響と考えられる影響は何ら認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 5%以上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。

(8) 90日間反復吸入毒性

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。

ラットにおける亜急性吸入毒性試験

(資料 No.19)

試験機関：Huntingdon Research Centre
(イギリス)

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系アルビノラット、平均体重（投与開始時）；雄 208 g、雌 185 g
1群雌雄各 10匹

試験期間：3週間暴露（1日6時間/週5日）後、14日間観察。
対照群と試験群の各半数は暴露終了後屠殺（中間屠殺群）。残りの動物は14日間の回復期間終了後に屠殺した。
※詳細な試験期間は報告書に記載なし。

暴露方法：

暴露条件：

実測濃度	約 33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
粒子径分布 (%)	
0.5 ~ 2 (μm)	80.2
2 ~ 5	19.8
> 5	0
空気力学的中位径 (μm)	不明
呼吸可能な粒子 (<5 μm) の割合 (%)	100%
チャンバー容積 (L)	240
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト 1日6時間 全身暴露

※粉塵濃度は、光学的粒子計数器で測定。

試験項目および結果：

一般状態：暴露期間中および暴露終了後の観察期間中異常行動の有無について観察した。

暴露期間中あるいは15回の暴露終了後も異常行動は認められなかった。

体重変化：全動物の体重を、第1回暴露の1週間前、第1回暴露日および暴露期間中は5回測定した。さらに、暴露終了時点で屠殺しなかった動物については、14日間の回復期間終了時にも測定した。

対照群と試験群の間で差はなかった。

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。

摂餌量および飲水量；試験期間を通じて測定した。

対照群および試験群いずれも検体投与の影響はみられなかった。

眼検査；全試験動物の眼について、第1回の暴露前と最終暴露後に検査した。

全動物において、投与によると思われる異常はなかった。

血液学的検査；第1回の暴露前に全動物を一晩絶食させた後、無作為に選んだ雌雄各5匹より眼窩静脈叢から採血した。この方法を最終暴露の翌朝全動物にも適用し、同様に採血した。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球色素濃度（MCHC）、平均赤血球容積（MCV）、白血球数、白血球方別百分率、および血小板数を測定し、血液凝固検査も実施した。

測定した全検査項目において対照群および試験群の両群間に差はみられなかった。

血液生化学的検査；前述の血液学的検査と同じ条件・時期に採取した血液試料について、尿素、グルコース、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルカリフォスファターゼ、GPT、ナトリウムおよびカリウムを測定した。

対照群および試験群について測定した全検査項目は正常値の範囲内であったが、以下の検査項目において両群の間に有意差がみられた。

性別	雄	雌
検査時期	最終投与後	最終投与後
総蛋白		↑105
SGPT	↓82	
カリウム	↓88	

t検定 ↓：p<0.05、↓：p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたものの。

雄のSGPT及びカリウムにおいて有意な低値が、雌の総蛋白において有意な高値が認められたが、対応する病理所見がみられなかったことから、これらの変化は検体投与に関連したものではないと考えられた。

尿検査；第1回目の暴露前に無作為に雌雄各5匹を選び、別々のケージに一晩に入れ尿を採集した。採尿の間、動物には飼料も水も与えなかった。さらに、最終暴露の夜、全動物について第1回の時と同様に採尿した。検査項目；尿量、pH、比重、蛋白質、グルコース、ケトン、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素および尿沈渣の鏡検

対照群および試験群について測定した全検査項目について、両群間に有意差はなかった。

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。

剖検および臓器重量；対照群と試験群の各半数は暴露終了後、残りの動物は 14 日間の観察期間終了後にそれぞれ屠殺し、脳、脳下垂体、甲状腺、脾、心、肝、副腎、生殖腺、子宮、および肺について剖検し、臓器重量を測定した。

剖検においては、対照群と試験群それぞれの雌 1 例に右肺の胸膜下部の淡色化が認められたのみで、これは無処理の試験動物においても珍しいものではない。

臓器重量は対照群と比べて試験群のいずれにも大きな変化はなかったが、暴露終了時屠殺群雄の脳下垂体重量が対照群よりわずかに重かった（絶対重量 $p < 0.01$ 、比重量 < 0.05 、検定法は報告書に記載なし）。しかし、これは回復期間終了時に有意差がみられなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

検体から発生する粉塵による亜急性吸入毒性試験の結果より、検体を微粒剤で取り扱うことに起因する危険性はないものと判断された。

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。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた3ヶ月反復神経毒性試験

(資料 No.20)

試験機関： BASF (ドイツ)
[GLP 対応]
報告書作成年： 1994 年

検体の純度：

供試動物： Wistar (Chbb:THOM) 系 SPF ラット、42 日齢 (投与開始時)
体重：雄 151~199 g、雌 138~166 g (投与開始時)、1 群雌雄各 10 匹

投与期間： 3 ヶ月間 (1993 年 8 月 18 日~11 月 25 日)

投与方法： 検体を 0、50、200、400 ppm (雌のみ) および 450 (雄のみ) ppm の濃度で粉末飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって自由に摂取させた。飼料中の検体濃度は、試験期間中安定していた。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

死亡； 生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、検体投与期間中に死亡例は発生しなかった。

一般状態； 一般状態を毎日 1~2 回観察し、触診を含む詳細な観察を週に 1 回実施した。

低用量群の雄 1 例に脱毛および雌 1 例に小眼球症が認められたが、これらの所見は偶発的であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他の投与群には、検体投与に関連した一般状態の異常は認められなかった。

体重変化； 投与開始前、投与開始日およびその後は毎週 1 回、並びに剖検時に体重を測定した。また、機能観察総合評価 (FOB) の実施時点にも測定した。群平均体重および体重増加量を次表に示した。

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。

体重および体重増加量

項目	測定日	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	50	200	450	0	50	200	400
体重 (g)	0日	187.3	183.9	190.1	187.6	151.1	150.8	153.0	153.2
	7日	237.8	237.4	240.3	231.5	175.6	172.4	175.3	169.4
	14日	282.2	281.3	287.5	273.4	195.2	188.7	189.6	182.5
	21日	317.6	315.7	323.7	304.5	207.8	203.0	202.4	↓ 189.1
	28日	334.7	339.8	348.9	328.1	217.3	216.1	209.6	199.0
	35日	369.1	366.1	376.5	352.9	231.5	225.1	222.3	209.2
	42日	393.3	387.6	398.3	373.6	237.2	233.0	230.2	217.1
	49日	417.5	404.8	416.9	↓ 391.9	244.3	239.5	236.7	223.2
	56日	430.2	420.6	432.8	405.2	249.7	246.0	241.8	228.2
	63日	445.0	433.0	445.5	↓ 417.9	255.9	249.5	248.3	234.6
	70日	461.3	448.6	459.6	↓ 430.4	263.4	255.7	254.2	241.2
	77日	471.0	461.3	473.5	↓ 441.4	269.2	259.6	256.4	244.2
	84日	483.4	472.3	483.4	451.5	274.5	266.5	261.8	248.0
	91日	493.7	482.0	490.8	↓ 456.6	278.0	268.0	264.8	250.3
機能観察総合評価時体重 (g)	7日前	135.6	135.7	136.7	135.1	125.8	125.0	125.4	125.8
	22日	322.0	319.4	327.9	↓ 306.6	208.6	205.2	202.3	↓ 187.9
	50日	416.4	407.4	419.6	393.1	243.8	239.9	237.3	223.0
	85日	481.8	472.0	481.8	448.9	273.4	264.2	260.3	244.5
体重増加量 (g)	0~7日	50.5	53.4	50.2	43.9	24.5	21.6	22.3	↓ 16.2
	0~14日	94.9	97.3	97.3	85.8	44.0	37.9	36.6	↓ 29.3
	0~21日	130.3	131.7	133.6	116.9	56.7	52.2	49.5	↓ 35.8
	0~28日	157.4	155.9	158.8	↓ 140.5	66.1	65.2	56.7	↓ 45.8
	0~35日	181.8	182.1	186.3	165.3	80.4	74.3	69.3	↓ 55.9
	0~42日	206.0	203.6	208.1	186.0	86.1	82.2	77.3	↓ 63.9
	0~49日	230.2	220.9	226.8	↓ 204.3	93.2	88.7	83.7	↓ 70.0
	0~56日	242.8	236.6	242.7	↓ 217.6	98.6	95.2	88.9	↓ 75.0
	0~63日	257.7	249.1	255.4	↓ 230.3	104.8	98.6	95.3	81.4
	0~70日	274.0	264.7	269.5	↓ 242.8	112.3	104.9	101.2	87.9
	0~77日	283.7	277.3	283.3	↓ 253.8	118.1	108.8	103.5	↓ 91.0
	0~84日	296.1	288.4	293.3	↓ 263.9	123.3	115.7	108.8	↓ 94.8
0~91日	306.3	298.1	300.7	↓ 269.0	126.9	117.1	111.8	↓ 97.1	

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett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ョウ株式会社にある。

高用量群の投与終了時の体重は、対照群に比べて雄で約 8%および雌で約 10% 低かった。高用量群雄の投与後 49 日、63~77 日および 91 日、並びに雌の投与後 21 日の体重は、対照群よりも統計学的有意に低かった。

高用量群の投与終了時の体重増加量は、雄では約 12%および雌では約 24%低かった。高用量群雄の投与後 0~28 日および 0~91 日、並びに雌の投与後 0~56 日および 0~91 日の体重増加量は、対照群よりも統計学的有意に低かった。中および低用量群の雌雄には、有意差のある変化は認められなかった。

摂餌量； ケージ当りの摂餌量を毎週測定した。

検体投与に関連した影響は、いずれの投与群にも認められなかった。

検体摂取量； 検体投与期間中の摂餌量および体重から算出した平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与量		50	200	400	450
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4	15	—	34
	雌	4	16	34	—

詳細な状態の観察および機能検査； 投与開始前および投与開始後毎週 1 回の割合で、以下の詳細な検査を行った。

ホームケージにおける観察； 姿勢、痙攣、振戦、行動、排便、排尿および全般的観察（その他のすべての異常所見）

本観察では、いずれの投与群においても異常は認められなかった。

オープンフィールドにおける観察； 体毛、皮膚の色調、姿勢、流涎、呼吸、活動性、意識状態、発声、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼球突出および立ち上がり回数

本観察では、いずれの投与群においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

感覚検査／反射試験； 感覚過敏、腹腔の張り具合、眼瞼閉塞、眼瞼反射、瞳孔径、瞳孔反射、耳介反射、聴覚（驚愕反応）、嗅覚、痛覚認知（尾のピンチング）、協調運動（正向反射）、視覚（肉眼的姿勢認識）、前肢および後肢握力並びに着地開脚幅

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。

項目	測定日	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	50	200	450	0	50	200	400
着地開脚幅 (cm)	投与前 7日	9.8	10.3	9.6	9.6	9.2	9.6	9.4	9.2
	投与後 22日	13.2	13.2	12.7	12.8	11.1	10.8	10.4	↓ 9.2
	投与後 50日	13.0	13.3	12.5	12.6	10.3	10.0	9.6	9.7
	投与後 85日	12.2	↑ 12.9	11.4	12.2	10.2	10.2	9.9	9.3

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.02$, (Mann-Whitney の U 検定)

定量的検査項目を除いた試験では、いずれの投与群においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

定量的観察（立ち上がり、握力、着地開脚幅）では、低用量群雄における投与後 85 日の開脚試験の値に統計学的に有意な増加が認められ、高用量群雌においては投与後 22 日の値に有意な低下が認められた。しかし、用量相関性はみられず雌雄における影響が平均的に分散していることから、この変化は偶発的であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

自発運動量；投与前、投与開始後 22、50 及び 85 日に自動測定装置（ケージ毎に 4 本の赤外線を備えた Multi-Varimex-System）を用いて測定した。

5 分間に赤外線を横切る回数を合わせて 18 回測定し、測定中は動物に飼料及び飲み水を与えなかった。

項目	測定日	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	50	200	450	0	50	200	400
自発運動量	投与前 7日	117	162	162	170	203	135	192	185
	投与後 22日	191	140	186	249	314	↓ 208	324	326
	投与後 50日	214	178	215	254	340	287	344	319
	投与後 85日	239	196	238	235	284	199	275	308

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.02$, (Mann-Whitney の U 検定)

自発運動量は、上表に示したように投与後 22 日の低用量群雌において有意な低下が認められた。全投与群の雄、並びに高および中用量群の雌には、検体投与に関連した影響は認められなかった。従って、用量相関性はみられず、1 回の所見であったことから、この低用量群雌における自発運動量の低下は偶発的であり、検体投与に関連したものではないと判断した。

各インターバルにおける測定値の対照群との比較では、全ての投与群に数回にわたって幾つかの一過性の有意な変化が認められた。しかし、これらの変化には用量相関性が認められず、検体投与前においても有意な変化がみられたことから、偶発的変化であると考えられた。

神経病理学的検査；各群雌雄各 5 例を試験終了時にネンプタールの 4 mg/kg を投与して麻酔

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。

し、灌流固定により屠殺した。Soerensen のリン酸緩衝液で灌流し、Karnovsky 液を固定に用いた。屠殺した動物を剖検し、目視可能な器官については、出来るだけ詳細に肉眼的な病理学的評価を行った。なお、剖検時には、脳（嗅脳を除く）を摘出し、重量を測定した。

対照群および雌雄それぞれの高用量群の以下の器官について、エポキシ樹脂包埋／トルイジンブルー染色を行って鏡検した。

背側根神経節、背側根神経線維、腹側根神経線維、近位坐骨神経（坐骨切痕）、脛骨神経（膝部）、腓腹神経（膝部）および腓腹筋

対照群および高用量群の以下の器官については、パラフィン包埋／ヘマトキシリン-エオジン染色を行って鏡検した。

脳（前頭葉、頭頂葉および間脳、中脳、橋、小脳、延髄）、脊髄（頸部膨大部および腰部膨大部）およびガッセル神経節

脳重量には、統計学的有意な変化は認められなかった。対照群および検体投与群の数例に自然発生的な軸索変性が認められたが、その他に神経病理学的変化は認められなかった。

病理学的検査；灌流固定用に選抜しなかった全ての動物を炭酸ガス麻酔により屠殺し、肉眼的病理検査に供した。対照群および全投与群の肝臓については、パラフィン包埋／ヘマトキシリン-エオジン染色を行って鏡検した。

性別		雄			雌		
検査時期		投与終了時			投与終了時		
投与群(ppm)		50	200	450	50	200	400
肝	絶対重量						
	比重量		(109)	(118)		↑112	↑126

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、(Wilcoxon の検定)

器官の絶対重量には、統計学的有意な変化は認められなかった。しかし、高用量群の雌雄および中用量群の雄には、肝重量の増加傾向が認められた。

雌では、中用量群および高用量群において肝比重量に統計学的有意な増加が認められた。雄においても高および中用量群において、統計学的有意差は無いものの同様の増加傾向が認められ、これらの肝比重量の変化は、検体投与に関連したものと考えられた。また、次表のとおり全投与群雄及び高および中用量群雌において、肝細胞の小葉中心性の脂肪変性が認められ、検体投与の影響と考えられた。

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。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	50	200	450	0	50	200	400
臓器	所見 \ 検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
肝	肝脂肪	5	1	0	0	1	0	0	0
	小葉中心性脂肪変性	0	3	5	5	0	0	3	4
	クッパー細胞肉芽種	5	5	5	5	5	5	5	5

※統計検定は未実施

結 論： 以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、神経毒性を示す兆候は何ら認められなかったことから、本剤の神経毒性に関する無毒性量は、雄 450 ppm 以上 (34 mg/kg/日以上)、雌 400 ppm 以上 (34 mg/kg/日以上) であると判断される。

また、全身毒性に対する無毒性量は、全投与群雄及び 200 ppm 以上投与群雌において肝への影響が認められたことから、雄 50 ppm 未満 (4 mg/kg/日未満)、雌 50 ppm (4 mg/kg/日) 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。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

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) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① ダゾメットのラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性 (資料 No.21)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ) /
RESEARCH & CONSULTING CO.
AG* (スイス) および
EXPERIMENTAL PATHOLOGY
SERVICES AG* (スイス)
[GLP 対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度：

試験動物： ウィスター系ラット (Chbb=THOM(SPF))、
1群雌雄各20匹、開始時6週齢、
平均体重 (投与開始時)；雄182g、雌145g

試験期間： 24ヵ月間 (1986年4月2日～1988年4月11日)

投与方法： 検体を0、5、20、80および320 ppmの濃度で粉末飼料に混入し、24ヵ月間
随時摂食させた。検体を混入した飼料は週2回調製した。給餌用調製飼料は最
長2日間隔で交換した。

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；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。さらに毎週1
回、触診を含む詳細な臨床観察を実施した。

全期間を通して、投与に起因するような毒性症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	20	80	320
死亡率 (%)	雄	25	40	35	45	20
	雌	25	30	15	40	15

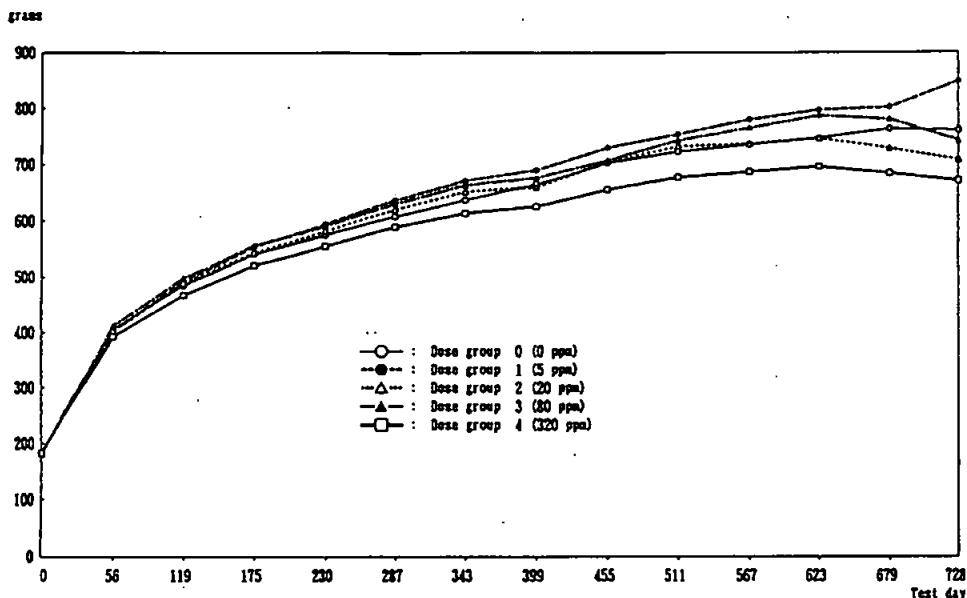
雌雄ともいずれの投与群にも、検体投与による死亡率への影響はなかった。

* 本試験において、RESEARCH & CONSULTING CO. AG および EXPERIMENTAL
PATHOLOGY SERVICES AG は病理標本鏡検ならびに病理報告書作成を担当。

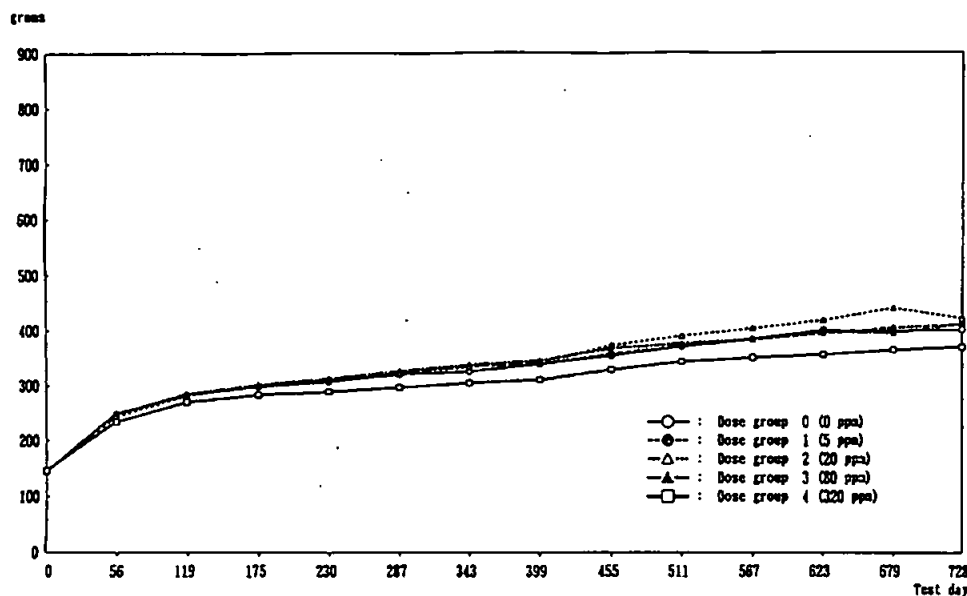
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

体重変化； 投与開始後 13 週時までは毎週 1 回、以後は 4 週間に 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。また、各測定日ごとに体重増加量を算出した。

雄ラットの体重変化：



雌ラットの体重変化：



320 ppm 投与群雄の体重は有意差はみられなかったが、試験期間を通して低い傾向にあり、検体投与の影響であると考えられた。

試験の前半は対照群に比べて僅かに（約 2~5%）低い程度であったが、投与 399 日以降は試験の進行に連れて体重が抑制され、投与終了時には対照群に比べて約 12%の低値を示した。

320 ppm 投与群雌も投与 2 週以降、対照群に比べて低値を示し（約 2~5%）、投与 14~63 日目までは有意差がみられた（Dunnett 検定 $p < 0.01$; 14、21、

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。

36日、 $p < 0.05$; 28、42、49、56、63日)。投与終了時の体重は、対照群に比べて約8%の低値を示した。これらの変化は検体投与の影響であると考えられた。

摂餌量； 投与開始後13週時までは毎週1回、以後は4週間に1回の頻度で全動物の摂餌量を測定した。

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

食餌効率； 上記の体重および摂餌量から、各測定日ごとに食餌効率を算出した。

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与に伴う変化はなかった。

検体摂取量； 摂餌量および設定濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日)、および飼料中の被験物質の濃度管理分析結果に基づき補正した同値を次表に示す。

投与量(ppm)		5		20		80		320	
		A	B	A	B	A	B	A	B
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.2	0.2	1.0	0.9	3.8	3.4	15.7	14.0
	雌	0.3	0.2	1.3	1.2	5.4	4.8	21.5	19.1

(注) A：設定濃度に基づく値*

B：濃度管理分析結果より11%減とした値

血液学的検査； 投与後13(雌は14)、27、54、80および104週時に、全動物を対象として、眼窩静脈叢から採血し、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球型別百分率、網状赤血球数およびトロンボプラスチン時間を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

* 申請者注：この値は以下の方法により申請者が算出したものである。

119日以降4週間間隔の値を4倍して1週間ごとの値に補正し、これと13週目迄の各週の値を合計して104(週)で除して総平均を求めた。

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							
	5	20	80	320				
検査時期(週)	104			13	26	53	79	104
白血球数								
赤血球数								
血色素量								
ヘマトクリット値								
MCV								
MCH	↑103							
MCHC	↑103							
血小板数				↑111	(106)	(107)	(106)	(99)
網赤血球数								
トロンボプラスチン時間								↓91

性別	雌													
	5	20			80					320				
検査時期(週)	27	14	27	104	14	27	54	80	104	14	27	54	80	104
白血球数	↓85		↓86			↓87								
赤血球数					↓96					↓93	↓93	↓94	↓95	(92)
血色素量										↓94	↓94	↓95	↓96	(93)
ヘマトクリット値										↓94	↓94	↓95	(96)	(95)
MCV		↑102								↑102				
MCH														
MCHC														
血小板数				↑116		↑114	↑111	↑111	↑120		↑114	↑113	↑113	(113)
網赤血球数											↑127			
トロンボプラスチン時間														

Dunnett 検定 : ↑ ↓ ; p<0.05、↓↑ ; p<0.01

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

320ppm 投与群雄において、13 週に血小板数の有意な増加がみられたが、それ以降は有意差もみられず、投与終了時には正常値に戻っていたことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、5 ppm 投与群でみられた MCH 及び MCHC の有意な高値についても用量相関性がみられないことから、偶発的な変化と考えられる。

雌においては、320ppm 投与群の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値に有意な低値及び血小板数の有意な高値がみられ、また 80ppm 投与群の血小板数に有意な高値がみられた。これらの変化は試験期間を通してみられ、検体投与の影響であると考えられた。

20 ppm 投与群雌の血小板数の変化は投与終了時のみにみられたものであり、発生原因も不明であることから、検体投与に関連する変化とは考えられない。また、その他散見された変化は用量相関性がみられないことから、検体投与と

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。

は関係のない変化と考えられる。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、GPT、GOT、アルカリフォスファターゼ（ALP）、コリンエステラーゼ（ChE）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、塩素（Cl）、無機リン（P）、カルシウム（Ca）、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリドおよびコレステロールを測定した。また、投与後 54 週時に、全動物を対象として、総トリヨードサイロニンおよび総サイロキシンを測定した。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	雄								
	5			20	80		320		
投与量(ppm)	54	80	104	104	27	80	13	27	80
ALP							↓85		
ChE									
K						↓92			↓93
Cl		↓98							
P								↑109	
Ca									
尿素窒素				↑125					
クレアチニン									
総ビリルビン	↓60								
総蛋白									
アルブミン									
グロブリン									
トリグリセリド									
コレステロール			↑133		↑121			↑127	

Dunnett 検定：↑↓；p<0.05、◆◆；p<0.01

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

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	雌													
	5				20	80			320					
投与量(ppm)														
検査時期(週)	27	54	80	104	104	14	54	80	14	27	54	80	104	
ALP								↓82					↓79	
ChE							↓85			↓64	↓72	↓71		
K														
Cl														
P														
Ca												↓95		
尿素		↓87	↓87	↓85	↓83				↓90			↓79	↓89	↓84
クレアチニン					↓92	↓90			↓88			↓92		↓91
総ビリルビン	↑124											↑138	↑150	
総蛋白						↓91			↓88			↓92	↓92	
アルブミン						↓94			↓91			↓93		
グロブリン						↓87			↓81	↓91		↓90		
トリグリセリド						↓70			↓60					
コレステロール												↑125		

Dunnet 検定 : ↑ ↓ ; p<0.05、↓↑ ; p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

80 及び 320 ppm 投与群雌でみられた総蛋白、アルブミン、グロブリン、コリンエステラーゼ活性及びトリグリセリドでみられた有意な低値には用量相関性がみられ、検体投与の影響と考えられるが、投与終了時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。

320ppm 投与群雌で散見された尿素及びクレアチニンの有意な変化は、用量相関性がなく検体投与の影響ではないと考えられる。また同投与群雌でみられた総ビリルビンの有意な高値は、血液学的検査でみられた貧血に起因するものと思われる。

雄で散見された変化は、用量相関性がみられず検体投与の影響ではないと考えられる。

尿 検 査 ; 投与後 13、26、53、79 および 103 (雌は 102) 週時に、全動物を対象として、亜硝酸、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血および沈渣を検査した。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

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

項目	投与群	5 ppm		20 ppm		80 ppm		320 ppm	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
多角形上皮細胞			↑ 102週					↑ 13週	↑ 102週
細菌									↑ 102週

カイ2乗検定：↑；p<0.05

5ppm 投与群雌および 320ppm 投与群雌雄で多角形上皮細胞がみられたが、これらの変化には用量相関性がみられず検体投与影響とは考えられなかった。また、320ppm 投与群雌にみられた細菌尿も検体投与と関係の無い変化と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前および投与後 24 ヶ月時に、対照群および高用量群（320 ppm）の全動物をハンドスリットランプを用いた検査を行った。

検体投与によると考えられる屈折系の異常は認められなかった。

臓器重量；投与 24 ヶ月後に、全動物を対象として、解剖後、脳、肝臓、腎臓、副腎および精巣／卵巣の重量を測定した。また、比重量（対体重比）を算出した。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
検査時期		24 か月				24 か月			
投与量(ppm)		5	20	80	320	5	20	80	320
体重									
腎	絶対重量				↓ 90				↓ 85
	比重量								
脳	絶対重量								
	比重量				↑ 113				
肝	絶対重量								
	比重量				↑ 127				
副腎	絶対重量								
	比重量		↑ 123						

Dunnett 検定：↑ ↓；p<0.05、↑ ↓；p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

上記のうち、320 ppm 投与群雄における肝比重量の増加以外の変動には、他の検査において対応する所見が観察されなかったことから、いずれも偶発的なものと考えられる。

剖 検；全動物を対象として、剖検を行った。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた肉眼的病変の種類ならびにその発生数を次表に示す。

検査時期	投与群		0 ppm	5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm	
	病変							
全動物	(検査動物数)		雄	20	20	20	20	20
			雌	20	20	20	20	20
	肝	嚢胞	雄	0	1	0	2	↑ 5
			雌	0	2	3	2	4
	膵	腫瘤	雄	0	4	↑ 5	1	2
			雌	0	0	2	0	0
	子宮	腫瘤	雌	5	5	↓ 0	3	3
	24ヶ月間投与動物	(検査動物数)		雄	15	12	13	11
雌				15	14	17	12	17
肝		嚢胞	雄	0	1	0	1	↑ 5
			雌	0	2	2	1	2
膵		腫瘤	雄	0	3	↑ 5	1	1
			雌	0	0	2	0	0
腎		表面顆粒状	雄	0	↑ 4	2	0	0
			雌	0	1	0	0	0
下垂体		腫瘤	雄	0	2	3	3	↑ 5
			雌	14	12	15	12	12

Fisherの直接確率計算法：↑↓；p<0.05

上記表においてみられた病変は、いずれも病理組織学的検査において対照群に比べて有意な変化が認められなかったことから、これらはすべて検体投与とは無関係と考えられる。

病理組織学的検査；対照群および高用量群（320 ppm）については、全動物を対象として、重量測定臓器（脳、肝臓、腎臓、副腎および精巣／卵巣）を含め、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、脾臓、膵臓、子宮、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、前立腺、精巣上体、精のう、乳腺（雌のみ）、皮膚、骨格筋、坐骨神経、脊髄、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄）、膝関節、眼球および肉眼的病変部の病理標本作製し、鏡検した。中間用量群（5、20 および 80 ppm）については、肝臓、腎臓、肺、脾臓および肉眼的病変部についてのみ病理組織学的検査を実施した。

ただし、投与期間中の死亡・切迫殺動物については前述の全臓器・組織の検査を行った。なお、全動物について、通常のヘマトキシリン・エオジン染色標本に加え、肝臓の脂肪染色（オイルレッド O）標本ならびに脾臓の鉄染色（プル

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。

シアンブルー) 標本を作製し、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。

〔非腫瘍性病変〕

対照群と比べて統計学的有意差のみられた病変の種類ならびにその発生数を次表に示す。

検査時期	投与群		0 ppm	5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm		
	病変								
全 投 与 期 間	腎 臓	(検査組織数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	
			雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	
		慢性腎症	雄	15	↑ 20	17	16	19	
			雌	15	11	16	11	♂ 6	
		石灰沈着	雄	0	0	0	1	0	
			雌	7	♂ 19	♂ 17	↑ 15	↑ 14	
		結石	雄	0	♂ 7	2	0	2	
			雌	4	6	4	9	6	
		肝 臓	(検査組織数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
				雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
	変異細胞小増殖巣		雄	7	10	6	7	10	
			雌	3	1	3	3	7	
	混合型細胞小増殖巣		雄	4	5	5	6	6	
			雌	1	0	1	0	3	
	好酸性細胞小増殖巣		雄	3	4	1	1	3	
			雌	2	1	2	3	4	
	好塩基性細胞小増殖巣		雄	1	3	1	1	2	
			雌	0	0	0	0	1	
	明細胞性細胞小増殖巣		雄	0	1	0	0	0	
			雌	0	0	0	0	0	
	空胞化細胞小増殖巣		雄	0	0	0	1	0	
			雌	0	0	0	0	0	
	肝細胞空胞化		雄	6	4	5	3	4	
			雌	0	0	0	0	↑ 5	
	肝海綿状変性		雄	4	0	7	6	9	
			雌	1	0	1	1	2	
	肝紫斑病		雄	0	0	1	0	0	
			雌	3	0	1	1	1	
	肥大		雄	0	2	0	0	0	
			雌	3	1	0	0	1	
	限局性過形成		雄	0	2	2	1	0	
			雌	0	1	1	0	0	
円形細胞浸潤	雄		11	11	8	6	7		
	雌		7	4	3	3	6		
うっ血	雄		5	9	8	6	3		
	雌		2	3	1	2	3		
多細胞性壊死	雄		1	1	0	1	0		
	雌		3	0	1	1	1		
クッパー細胞増殖	雄	1	1	0	0	0			
	雌	0	0	0	0	0			
胆管嚢胞	雄	0	2	1	1	2			
	雌	2	2	1	4	3			
胆管増殖	雄	0	0	0	1	4			
	雌	1	1	0	0	1			
髓外造血	雄	0	0	0	0	0			
	雌	3	1	0	2	2			

Fisherの直接確率計算法：↑↓；p<0.05、♂♀；p<0.01

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 群		0 ppm	5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm	
	病 変							
全 投 与 期 間	肝 臓 (脂肪 染色)	(検 査 組 織 数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
			雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
		小葉周辺性 肝細胞脂肪化	雄	18	16	17	16	18
			雌	13	11	13	12	♂ 20
		単一細胞性 肝細胞脂肪化	雄	0	1	0	1	0
			雌	6	5	6	5	↓ 0
	心 臓	(検 査 組 織 数)	雄	(20)	(8)	(7)	(9)	(20)
			雌	(20)	(6)	(3)	(8)	(20)
		心室拡張	雄	7	6	4	9	9
			雌	6	2	1	5	↓ 1
	下 垂 体	(検 査 組 織 数)	雄	(20)	(11)	(10)	(12)	(20)
			雌	(20)	(19)	(18)	(20)	(20)
		前・中葉間 嚢胞化	雄	5	1	1	3	6
			雌	6	5	0	3	↓ 1
	甲 状 腺	(検 査 組 織 数)	雄	(20)	(8)	(8)	(10)	(20)
			雌	(20)	(6)	(3)	(8)	(20)
		濾胞嚢胞化	雄	5	1	0	1	↓ 0
			雌	1	1	1	2	2

Fisher の直接確率計算法：↑↓；p<0.05、♂♂；p<0.01

□；検査組織数等に問題があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

320 ppm 投与群雌において、統計学的には有意ではないが肝変異細胞小増殖巣の増加がみられ、検体投与の影響と考えられた。

また、同投与群雌において小葉周辺性肝細胞脂肪化および肝細胞空胞化の有意な増加もみられ、検体投与の影響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。

〔腫瘍性病変〕

腫瘍性病変の発生頻度を表 1 に示す。

検体投与による腫瘍性病変発生はみられなかった。

腫瘍総数、担腫瘍動物数およびラットあたりの腫瘍数を次表に示す。

項目 \ 投与群・性別		0 ppm		5 ppm		20 ppm		80 ppm		320 ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
腫瘍数	良性	31	36	25	25	20	32	22	29	30	28
	悪性	5	7	4	8	8	2	8	8	5	4
総腫瘍数		36	43	29	33	28	34	30	37	35	32
担腫瘍動物数	良性	17	20	15	18	14	18	15	19	17	16
	悪性	5	5	4	7	8	2	6	8	5	3
担腫瘍動物総数		19	20	16	18	16	18	16	20	19	16
ラットあたりの腫瘍数		1.9	2.2	1.8	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.8	2.0

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与によると考えられる腫瘍の増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 24 か月間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、320 ppm 投与群雌雄で体重および体重増加量の減少及び血小板数の増加がみられ、同群および 80 ppm 投与群雌では血清総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コリンエステラーゼおよび赤血球数の減少がみられた。さらに 320 ppm 投与群では、雄で肝比重量の有意な増加、雌では血色素量およびヘマトクリット値の減少、総ビリルビンの増加、ならびに肝細胞空胞化（脂肪化）および肝変異細胞小増殖巣の増加がみられた。80 ppm 投与群の雌に血小板数の増加が認められた。

したがって、本剤の無毒性量は雄 80 ppm (3.8 mg/kg/日、換算値：3.4 mg/kg/日)、雌 20 ppm (1.3 mg/kg/日、換算値：1.2 mg/kg/日)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ヨウ株式会社にある。

表 1-1 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間					24ヶ月間投与終了後					途中死亡・切迫殺					
	投与群(ppm)	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	
検 査 動 物 数	雄	20	20	20	20	20	15	12	13	11	16	5	8	7	9	4	
	雌	20	20	20	20	20	15	14	17	12	17	5	6	3	8	3	
脂 肪 織	(検査組織数)	雄	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		雌	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
	脂肪腫 (良性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副 腎	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(8)	(9)	(20)	(15)	(0)	(1)	(0)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(13)	(15)	(13)	(20)	(15)	(7)	(12)	(5)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	褐色細胞腫 (良性)	雄	4	2	3	1	2	4	0	1	0	1	0	2	2	1	1
		雌	1	0	3	0	1	1	0	2	0	1	0	0	1	0	0
	神経節腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
体 腔	(検査例数)	雄	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	
		雌	(0)	(0)	(1)	(2)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	
	血管腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
脳	(検査組織数)	雄	(20)	(9)	(8)	(9)	(20)	(15)	(1)	(1)	(0)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(8)	(7)	(10)	(20)	(15)	(2)	(4)	(2)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	顆粒細胞腫 (良性)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		雌	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
大 腸	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(7)	(11)	(20)	(15)	(0)	(0)	(2)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(5)	(3)	(8)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(17)	(5)	(5)	(3)	(8)	(3)
	ポリープ (良性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

□ ; 検査組織数等に問題があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

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。

表 1-2 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間					24ヶ月間投与終了後					途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺				
	投与群(ppm)		0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320
検 査 動 物 数	雄		20	20	20	20	20	15	12	13	11	16	5	8	7	9	4
	雌		20	20	20	20	20	15	14	17	12	17	5	6	3	8	3
血 液 リ ン パ 細 胞 網 系	(検査例数)	雄	(20)	(9)	(8)	(10)	(20)	(15)	(1)	(1)	(1)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(8)	(4)	(8)	(20)	(15)	(2)	(1)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	悪性リンパ腫 (悪性)	雄	5	2	4	3	4	2	1	1	1	3	3	1	3	2	1
		雌	3	2	1	0	1	2	2	1	0	1	1	0	0	0	0
	線維性組織球腫 (悪性)	雄	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎 臓	(検査組織数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(12)	(13)	(11)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(14)	(17)	(12)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	腺 腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝 臓	(検査組織数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(12)	(13)	(11)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(14)	(17)	(12)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	肝細胞腺腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	(検査組織数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(12)	(13)	(11)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
		雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(14)	(17)	(12)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	腺 腫 (良性)	雄	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳 腺	(検査組織数)	雄	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(2)	(0)
		雌	(20)	(9)	(12)	(15)	(20)	(15)	(3)	(9)	(7)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
	線維腺腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	6	1	7	5	3	5	0	6	4	3	1	1	1	1	0

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

□ ; 検査組織数等に問題があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

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。

表 1-3 腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期	全投与期間					24ヶ月間投与終了後					途中死亡・切迫殺						
	投与群(ppm)	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320		
検査動物数	雄	20	20	20	20	20	15	12	13	11	16	5	8	7	9	4		
	雌	20	20	20	20	20	15	14	17	12	17	5	6	3	8	3		
乳腺	(検査組織数)	雄	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(2)	(0)	
		雌	(20)	(9)	(12)	(15)	(20)	(15)	(3)	(9)	(7)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	腺腫(良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	0	2	1	1	0	0	2	0	1	1	0	0	1	0	
	腺癌(悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	(検査組織数)	雄	(20)	(9)	(7)	(9)	(20)	(15)	(1)	(0)	(0)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)
			雌	(20)	(5)	(3)	(8)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(17)	(5)	(5)	(3)	(8)	(3)
血管腫(良性)		雄	3	1	1	0	1	3	1	0	0	0	0	0	1	0	1	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
卵巣	(検査組織数)	雌	(20)	(11)	(7)	(11)	(20)	(15)	(5)	(4)	(3)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	顆粒膜莢膜細胞腫(良性)	雌	3	0	0	0	2	3	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	嚢腺腫(良性)	雌	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0		
	黄体腫(良性)	雌	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	
	悪性顆粒膜莢膜細胞腫(悪性)	雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺	(検査組織数)	雄	(20)	(11)	(12)	(10)	(20)	(15)	(3)	(5)	(1)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(6)	(5)	(8)	(20)	(15)	(0)	(2)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	外分泌腺腺腫(良性)	雄	1	2	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	
		雌	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	島細胞腺腫(良性)	雄	1	1	2	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	1	
		雌	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

□ ; 検査組織数等に問題があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

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。

表 1-4 腫瘍性病変発生頻度

病変	検査時期		全投与期間					24ヶ月間投与終了後					途中死亡・切迫殺					
	投与群(ppm)		0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	
検査動物数	雄		20	20	20	20	20	15	12	13	11	16	5	8	7	9	4	
	雌		20	20	20	20	20	15	14	17	12	17	5	6	3	8	3	
甲状腺	(検査組織数)	雄	(20)	(11)	(12)	(10)	(20)	(15)	(3)	(5)	(1)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(6)	(5)	(8)	(20)	(15)	(0)	(2)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	島細胞癌 (悪性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	(検査組織数)	雄	(20)	(11)	(10)	(12)	(20)	(15)	(3)	(3)	(3)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(19)	(18)	(20)	(20)	(15)	(13)	(15)	(12)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	腺腫(良性)	雄	8	8	7	6	9	6	3	3	3	7	2	5	4	3	2	
		雌	18	18	15	18	14	14	12	13	12	11	4	6	2	6	3	
骨格筋	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(7)	(9)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(6)	(3)	(8)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	線維肉腫 (良性)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	多形細胞肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚	(検査組織数)	雄	(20)	(13)	(8)	(16)	(20)	(15)	(5)	(1)	(7)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(10)	(4)	(10)	(20)	(15)	(4)	(1)	(2)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	脂肪腫(良性)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫(良性)	雄	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	
		雌	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (悪性)	雄	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
線維肉腫 (悪性)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	雌	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

□ : 検査組織数等に問題があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

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。

表 1-5 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期		全 投 与 期 間					24ヶ月間投与終了後					途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺					
	投与群(ppm)		0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	
検 査 動 物 数	雄		20	20	20	20	20	15	12	13	11	16	5	8	7	9	4	
	雌		20	20	20	20	20	15	14	17	12	17	5	6	3	8	3	
皮 膚	(検査組織数)	雄	(20)	(13)	(8)	(16)	(20)	(15)	(5)	(1)	(7)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(10)	(4)	(10)	(20)	(15)	(4)	(1)	(2)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	皮脂腺癌 (悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾 臓	(検査組織数)	雄	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(12)	(13)	(11)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(15)	(14)	(17)	(12)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	血管腫 (良性)	雄	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (悪性)	雄	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	雌	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸 骨	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(7)	(9)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(5)	(3)	(8)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(17)	(5)	(5)	(3)	(8)	(3)	
	線維肉腫 (良性)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(8)	(10)	(20)	(15)	(0)	(1)	(1)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(5)	(4)	(8)	(20)	(15)	(0)	(1)	(0)	(17)	(5)	(5)	(3)	(8)	(3)	
	腺 癌 (悪性)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
精 巢	(検査組織数)	雄	(20)	(12)	(11)	(15)	(20)	(15)	(4)	(4)	(6)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
	間細胞腫 (良性)	雄	8	6	4	9	9	8	3	2	6	8	0	3	2	3	1	
甲 状 腺	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(8)	(10)	(20)	(15)	(0)	(1)	(1)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(6)	(3)	(8)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	明細胞腺腫 (良性)	雄	3	2	0	1	4	2	0	0	1	2	1	2	0	0	2	
		雌	4	2	0	1	2	2	0	0	0	2	2	2	0	1	0	

Fisher の直接確率計算法による有意差なし。

□ : 検査組織数等に関係があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。

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。

表 1-6 腫瘍性病変発生頻度

病 変	検 査 時 期	全 投 与 期 間					24ヶ月間投与終了後					途中死亡・切迫殺						
	投与群(ppm)	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	0	5	20	80	320		
検 査 動 物 数	雄	20	20	20	20	20	15	12	13	11	16	5	8	7	9	4		
	雌	20	20	20	20	20	15	14	17	12	17	5	6	3	8	3		
甲 状 腺	(検査組織数)	雄	(20)	(8)	(8)	(10)	(20)	(15)	(0)	(1)	(1)	(16)	(5)	(8)	(7)	(9)	(4)	
		雌	(20)	(6)	(3)	(8)	(20)	(15)	(0)	(0)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)	
	ろ胞状腺腫 (良性)	雄	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	明細胞癌 (悪性)	雄	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	子 宮	(検査組織数)	雌	(20)	(8)	(4)	(8)	(20)	(15)	(2)	(1)	(0)	(17)	(5)	(6)	(3)	(8)	(3)
		平滑筋腫 (良性)	雌	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺 腫 (良性)		雌	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
平滑筋肉腫 (悪性)		雌	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	
腺 癌 (悪性)		雌	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
間質肉腫 (悪性)		雌	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	

Fisherの直接確率計算法による有意差なし。

□ ; 検査組織数等に問題があり対照群と比較することが困難であることから統計学的解析は実施しなかった。