

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

2) 哺乳動物の細胞を用いたDBNの in vitro 突然変異誘発性試験
(CHO/HGPRT)

(資料 No. T-22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体純度:

試験系: チャイニーズハムスターの継代培養したCHO細胞

試験方法: 薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下におけるHGPRT座位における突然変異誘発性を試験した。

ジメチルスルホキシド (DMSO) を溶媒として用いた用量設定試験の結果及びDMSO溶液中における析出状況に基づいて、代謝活性化の非存在下においては5.0~150 µg/mL、その存在下においては1.5~150 µg/mL の範囲のそれぞれ4及び5濃度を用量として用いた。

陽性対照物質として、代謝活性化の非存在下ではメタンスルホン酸エチル (EMS)、その存在下ではベンゾ (a) ピレン [B (a) P] を用いた。

試験は2連で行い、独立した2回の試験を行った。

結果: 試験結果を次頁の表に示す。

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

一方、両陽性対照には明らかな突然変異コロニー数の増加がみられた。

結論: 以上の結果から、本条件下では検体は遺伝子突然変異性を有しないと判定された。

<計算式>

$$\text{クローニング効率} = \frac{\text{総コロニー計数}}{\text{プレート数}} \times [\text{細胞 100 個 (プレート当り)}]$$

$$\frac{\text{突然変異体}}{\text{クローニング可能な細胞 } 10^6 \text{ 個}} = \left[\frac{\text{総突然変異コロニー数}}{(\text{計数したプレート数} \times \text{クローニング効率} \times \text{細胞 } 2 \times 10^5)} \right] \times 10^6$$

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

1 回目の試験

(数値は2連の平均)

代謝活性化の有無	試験群 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	クローニング 効率	平均突然変異 コロニー数	突然変異コロニー数/ クローニング可能な細胞 10^6 個
-	溶 媒	0.76	0.0	2.0
	EMS (0.2 $\mu\text{L}/\text{mL}$)	0.53	37.8	358.9
	5	0.72	0.0	0
	15	0.67	0.2	1.5
	25	0.81	0.0	0
	50 (沈殿生成)	0.78	0.0	0
+	溶 媒	0.88	0.1	0.6
	B(a)P (4 $\mu\text{L}/\text{mL}$)	0.55	19.0	174.3
	1.5	0.69	0.0	0
	15	0.74	0.0	0
	25	0.56	0.3	2.7
	50 (沈殿生成)	0.66	0.9	6.8

2 回目の試験

(数値は2連の平均)

代謝活性化の有無	試験群 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	クローニング 効率	平均突然変異 コロニー数	突然変異コロニー数/ クローニング可能な細胞 10^6 個
-	溶 媒	0.62	0.4	3.2
	EMS (0.2 $\mu\text{L}/\text{mL}$)	0.46	42.7	469.2
	1.5	0.59	0.6	5.1
	5	0.56	0.0	0
	15	0.48	0.4	4.2
	25	0.59	0.0	0
	50 (沈殿生成)	0.59	0.0	0
+	溶 媒	0.64	0.0	0
	B(a)P (4 $\mu\text{L}/\text{mL}$)	0.48	21.0	218.0
	1.5	0.66	0.0	0
	5	0.59	0.0	0
	15	0.57	0.0	0
	25	0.54	0.5	4.6
	50 (沈殿生成)	0.56	0.0	0

注) EMS: メタンスルホン酸エチル
B(a)P: ベンゾ(a)ピレン

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

3) ヒトリンパ細胞の培養細胞を用いた in vitro 染色体異常誘発性試験

(資料 No. T-23)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：

試験方法：試験にはヒトリンパ細胞を用いた。

試験における検体の最高処理濃度は薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下とも、培養液中の最高溶解濃度である 1.0 µg/mL とした。

各濃度で 100 個の分裂中期像を観察した。染色体の異常を、ギャップ (gap)、断片をもった切断 (break with fragment)、断片をもたない切断 (break without fragment)、相互交換 (interchange)、動原体のない断片 (acentric fragment) に分類し計測した。

結果：結果を次項の表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、すべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンスルホネート、シクロホスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

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

代謝活性化 の有無	薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	分 析 細胞数	100細胞当りの異常数		異常数				異常細胞数 (ギャップ を除く)	平均値 (%)	異常細胞数 (ギャップ を含む)	平均値 (%)
				ギャップ を除く	ギャップ を含む	BWF	I	A	CHR				
非活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	0	0					0	} 2.0	0	} 2.25
			100	4	5	1		3	1	3		4	
			100	2	2	1		1		2		2	
			100	3	3	1		2		3		3	
	検 体	0.1	100	0	0					0	} 0.5	0	} 0.5
		"	100	1	1			1		1		1	
		0.5	100	1	1	1				1	} 0.5	1	} 0.5
		"	100	0	0					0		0	
		1	93	0	0					0	} 1.04	0	} 1.04
		"	100	2	2		1	1		2		2	
	陽性対照 (エチルメタン スルホネート)	500	36	16.67	16.67	2	1	3		4	} 14.29*	4	} 14.29*
		"	34	29.41	35.29		2	8	2	6		6	

* : 溶媒対照群との有意差 (Fisherの検定、 $p < 0.001$)

BWF : Chromatid break with fragment

I : Interchange

A : Acentric fragment

CHR : Chromatid gap

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

代謝活性化 の有無	薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	分 析 細胞数	100 細胞当りの異常数		異常数					異常細胞数 (ギャップ を除く)	平均値 (%)	異常細胞数 (ギャップ を含む)	平均値 (%)
				ギャップ を除く	ギャップ を含む	BWF	BF	I	A	CHR				
活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	2	2	1			1		2	} 2.75	2	} 4.25
			100	2	6	1			1	4	2		5	
			100	5	5				5		4		4	
			100	4	7	1			3	3	3		6	
	検 体	0.1	100	0	4					4	0	} 0	3	} 1.5
			100	0	0						0		0	
		0.5	100	2	2				2		1	} 1.0	1	} 2.0
			100	1	4				1	3	1		3	
		1	100	1	3				1	2	1	} 2.0	2	} 2.0
			100	0	2					2	0		2	
	溶媒対照 (滅菌蒸留水)		100	3	3				3		3	} 2.0	3	} 2.0
			100	1	1				1		1		1	
	陽性対照 (シクロホス ファミド)	20	20	70	85	4	2	3	5	3	6	} 23.33*	7	} 26.67*
		"	40	67.5	72.5	5		2	20	2	8		9	

* : 溶媒対照群との有意差(Fisherの検定、 $p < 0.001$)

BWF : Chromatid break with fragment

BF : Chromatid break without fragment

I : Interchange

A : Acentric fragment

CHR : Chromatid gap

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

4) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた in vitro 染色体異常誘発性試験

(資料 No. T-24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体純度：

試験方法： 継代培養されたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いて、薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下において、染色体異常誘発性を検討した。

直接法において、検体処理時間を 20 及び 30 時間とし、検体濃度を 45.0、60.0、80.0 及び 100 µg/mL とした。代謝活性化法では、検体処理時間を 10 及び 20 時間とし、検体濃度を 25.0、50.0、75.0 及び 100 µg/mL とした。検体処理時間、検体除去後の培養時間及び検体処理濃度は予め実施した用量設定試験の結果に基づいて設定した。また、染色体異常誘発性試験は同一操作を 2 回実施した。

培養終了後、各培養液の細胞を回収し、低張処理及び固定処理を施した後、スライド標本を作製し、ギムザ染色した。

染色体異常については、各試験の各処理濃度毎に可能な限り 100 個の中期分裂像を観察 (溶媒対照及び陰性対照については 1 回の試験についてのみ 100 個の分裂中期像を観察、陽性対照については 1 回の試験の 25 個の分裂中期像を観察) し、染色体異常を有する細胞数及び倍数体の出現頻度について評価した。ただし、5 用量の検体処理細胞のうち、濃度の濃い順に 4 用量について染色体異常の観察が可能であったことから、最低用量については染色体異常の観察を行わなかった。

陽性対照としては、直接法では mitomycin C (MMC) を、代謝活性化法では cyclophosphamide (CP) を用いた。

試験結果： 試験結果の概要は次の表に示した通りであった。

検体は直接法及び代謝活性化法とも、いずれの濃度、処理時間においても染色体異常細胞発現頻度に有意な増加は認められず、倍数体の出現頻度にも対照と差がみられなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC は直接法で、CP は代謝活性化法でいずれも染色体の構造異常を有する細胞を著しく増加させた。

以上の結果から、検体は本試験条件下において、代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は有さないものと判断される。

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

S9 mix の有無	供試動物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	回収 時間 (hr)	観 察 細胞数	染色体異常の型別発現数									細胞当たり 平均異常 染色体数	染色体異 常細胞発 現率(%)	複数の染色 体異常細胞 発現率(%)	倍数体 発現率 (%)		
					TB	SB	ID	TR	QR	CR	D	R	CI						
-	ジメチルスルホキシド 及び陰性対照	10 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	20	200								1			0.01	0.5	0.0	5	
			30	200											0.00	0.0	0.0	2.3	
	DBN	45.0	20	200	2	1						1			0.02	2.0	0.0	3.5	
			30	200											0.00	0.0	0.0	3	
		60.0	20	200	2	2				1				1		0.03	2.5	0.5	3
			30	200		1						1				0.01	1.0	0.0	2
		80.0	20	200	2	1										0.02	1.5	0.0	3.3
			30	200	2							1				0.02	1.0	0.5	2.8
	100.0	20	200					2				1			0.02	1.0	0.5	1.3	
		30	200	2	1					2			1	2	0.04	2.5	0.5	2.5	
陽性対照 Mitomycin C	0.040	20	50		2		3	3						0.16	14.0*	2.0	3.5		
		30	25	4	3	1	6	5	1					0.80	52.0*	20.0*	2.5		
+	ジメチルスルホキシド 及び陰性対照	10 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	10	200		4						1			0.03	1.5	1.0	4.3	
			20	200											0.00	0.0	0.0	4.5	
	DBN	25.0	10	200											0.00	0.0	0.0	3.5	
			20	200	2	2						2			0.03	2.5	0.5	4.3	
		50.0	10	200											0.00	0.0	0.0	4.5	
			20	200								2			0.01	1.0	0.0	5	
	75.0	10	200											0.00	0.0	0.0	5		
		20	200		1						2			0.02	1.5	0.0	3.5		
	100.0	10	200												0.00	0.0	0.0	3.8	
		20	200												0.00	0.0	0.0	4.3	
	陽性対照 Cyclophosphamide	50.0	10	25	6	3		4	1						0.56	40.0*	16.0*	2	
			20	25	4	7	1	7	9	3				1	1.28	64.0*	36.0*	1.5	

TB: Chromatid break SB: Chromosome break ID: Interstitial-deletion TR: Triradial QR: Quadriradial CR: Complex Rearrangement

D: Dicentric R: Ring CI: Chromosome intrachange

* : $p < 0.01$ (Fisher's Exact Test)

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

5) マウスを用いた小核試験

(資料 No. T-25)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：

試験動物：Swiss系由来 SPF マウス、6週齢、1群雌雄各5匹

試験方法：検体を1%トラガント懸濁液に懸濁し、1200、600及び300mg/kgを0.01mL/g体重の用量で強制的に2回に分けて経口投与した。なお、溶媒対照群には1%トラガントを同様に投与し、陽性対照群には、総用量0.16mg/動物のマイトマイシンCを腹腔内に投与した。2回目の投与6時間後に頸椎脱臼により動物をと殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取して塗抹標本を作製、5分間メタノールに固定後、May-Gruenwald Giemsa 重染色を行った。各動物について1000個の多染性赤血球中の小核細胞数の出現頻度及び多染性赤血球に対する正染性赤血球の割合を測定するため、各塗抹標本を光学顕微鏡によって検査した。

用量設定根拠：

結果：骨髓塗抹標本の観察結果を表に示した。

溶媒対照群、検体投与群及び陽性対照群の何れにおいても、死亡例は認められなかった。検体投与群の群平均小核細胞数は、対照群の値と同等であった。

陽性対照群であるマイトマイシンCでは、1000個の多染性赤血球あたりの平均小核細胞数は32.8であった。

溶媒対照群の多染性赤血球に対する正染性赤血球の割合は0.85であり、検体投与群から得られた多染性赤血球に対する正染性赤血球の割合は、溶媒対照群の値と同等であった。これは、検体が骨髓に対して毒性がないことを示唆するものであった。

陽性対照群では、多染性赤血球に対する正染性赤血球の割合は平均1.91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アグロ カネショウ株式会社にある。

小核発現率及び多染性/正染性赤血球比率

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE% (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE)% (平均値±SD)
投与後 6時間	溶媒対照 (1%トランス)	—	雄	5	0.25	0.630
			雌	5	0.20	1.020
	検体	1200	雄	5	0.20	1.012
			雌	5	0.20	0.818
		600	雄	5	1.20	8.300
			雌	5	0.40	7.060
		300	雄	5	0.40	7.200
			雌	5	0.60	7.660
	陽性対照 (マイトマイシンC)	0.16mg /動物	雄	5	31.20	1.842
			雌	5	34.40	1.982

PCE : 多染性赤血球 NCE : 正染性赤血球

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

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

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

6) DNA 損傷誘発性

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No. T-26)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。50mg/mL までは溶解したが、100mg/mL 以上は懸濁状態で用いた。

最高投与量を 5000 μ g/disk とした。

結果:

薬物	濃度 (μ g/disk)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0
検体	20	0	0	0
	50	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
5000	0	0	0	
Kanamycin	10	6.5	5.5	1
Mitomycin C	0.1	11	3	8

検体投与群では最高濃度 (5000 μ g/disk) においても両株にまったく生育阻止を認めなかった。

一方、陰性対照として用いた Kanamycin では両株に同程度の生育阻止帯を示し、陽性対照として用いた Mitomycin C では組換修復機構保持株 (H17) に比べ欠損株 (M45) に著名な生育阻止帯を生じた。

以上の結果より、本検体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

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

(9) 生体機能への影響に関する試験

DBNにおける薬理試験

(資料 No. T-27)

試験機関：

報告書作成年：1964年

検体純度：

[1] 循環器系及び呼吸器系に及ぼす作用

① ラットの循環器系及び呼吸器系に及ぼす作用

供試動物：Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種

試験方法：ネブタールで麻酔したラットに 100 mg/kg の検体を腹腔内投与し、3.5 時間にわたって、心電図、心拍数、動脈血圧及び呼吸数を測定した。

結果：心電図には変化はみられなかった。検体投与後 15 分に一過性の心拍数低下がみられたが、まもなく検体投与前の心拍数に回復した。その後の 300 分間に心拍数は徐々に増加した。検体投与の 2 時間後に血圧の軽度な低下及び呼吸数の軽度な低下がみられた。

② ネコの循環器系及び呼吸器系に及ぼす作用

供試動物：Tunstall 研究所で育成したネコまたは Chas, Pfizer 社から入手したネコ

試験方法：クロラコースで麻酔したネコに 100mg/kg の検体を腹腔内投与し、3.5 時間にわたって、心電図、心拍数、動脈血圧及び呼吸数を測定した。検体を投与した 135 分後に再度同用量の検体を投与した。

結果：心電図には変化がみられなかった。検体投与後 30 分に一過性の心拍数の低下がみられた。2 回目の検体投与後に心拍数の低下はみられず、むしろ持続的に増加した。検体投与後 15 分以内に収縮期血圧の低下がみられ、検体投与後 100 分間は検体投与時のレベルまで回復しなかった。2 回目の検体投与後にも収縮期血圧の低下がみられた。最初の検体投与後には呼吸数の変化はみられなかったが、2 回目の検体投与後呼吸数の増加がみられた。

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

③ウサギ摘出心臓に対する作用

供試動物： New Zealand White 種

試験方法： 摘出心臓を 20 ppm の検体を含む Krebs Ringer 重炭酸緩衝液で灌流し、そのときの心拍数、心収縮力及び冠動脈血流量を測定した。

結 果： 心拍数、心収縮力及び冠動脈血流量に検体の影響はみられなかった。

④ウサギ耳介を用いた末梢血液循環に対する作用

供試動物： New Zealand White 種

試験方法： 摘出したウサギの耳介を 20ppm の検体を含む Krebs Ringer 重炭酸緩衝液で灌流し、血管抵抗性を測定した。

結 果： 血管の拡張を示唆する血流量の軽度な増加がみられた。

[2] 泌尿生殖器系に及ぼす作用

①利尿作用

供試動物： Carworth Farm と Hooded Lister の交雑ラット

試験方法： 検体 100 mg/kg を腹腔内投与した後、体重の 5% に相当する水を経口投与してその後の尿排泄量を測定した。

結 果： 抗利尿作用を示唆する尿排泄量の低下がみられた。検体投与後の対照群の尿排泄率に対する投与群の尿排泄率は下表の通りであった。

薬 物	投与量 (mg/kg)	投与後時間					
		1	2	3	4	5	24
対 照		100	100	100	100	100	100
溶媒対照 (DMSO)	1	71	103	108	108	110	
検 体	100	11	11	16	28	26	39

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

②ウサギの摘出子宮筋運動に及ぼす作用

供試動物： New Zealand White 種

試験方法： ウサギの摘出子宮を 20ppm の検体を含む Krebs Ringer 重炭酸緩衝液で培養し、その時の自動運動を測定した。

結 果： ウサギの摘出子宮筋運動は検体によって抑制された。

③モルモットの摘出精管運動に及ぼす作用

供試動物： Pirbright 系モルモット

試験方法： モルモットの摘出精管を 20ppm の検体を含む Krebs Ringer 重炭酸緩衝液で培養し、アドレナリン及びノルアドレナリンに対する反応性を検討した。

結 果： アドレナリン及びノルアドレナリンによって刺激された精管運動には、検体の影響はみられなかった。

[3] 自律神経系に及ぼす作用

①平滑筋に及ぼす作用

供試動物： Pirbright 系モルモット及び New Zealand White 種ウサギ

試験方法： モルモットの摘出回腸及びウサギの摘出小腸を 20ppm の検体を含む Krebs Ringer 重炭酸緩衝液で培養し、その時の自動運動を測定した。

結 果： モルモットの摘出回腸及びウサギの摘出小腸のいずれも、自動運動が検体によって抑制された。また、検体を含まない Krebs Ringer 重炭酸緩衝液で洗浄するといずれも自動運動性は回復した。

②横隔膜の運動に及ぼす作用

供試動物： Carworth Farm と Hooded Lister の交雑ラット

試験方法： ラットから摘出した横隔膜に、20ppm の検体を含む Krebs Ringer 重炭酸緩衝液中で電気刺激を与え、横隔膜の攣縮性を検討した。

結 果： 横隔膜の攣縮性に検体の影響はみられなかった。

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

[4] 中枢神経系に及ぼす作用

①脳波に対する作用

供試動物： Tunstall 研究所で育成したネコまたは Chas. Pfizer 社から入手したネコ

試験方法： クロラコースで麻酔したネコに 100mg/kg の検体を腹腔内投与し、頭部皮下に埋め込んだ電極を介して、脳波の変化を検討した。

結 果： 検体投与後に脳波電位の低下がみられた。

②鎮痛作用

供試動物： Carworth Farm と Hooded Lister の交雑ラット

試験方法： 検体を投与したラットを通電可能な金網上に置き、回避行動を起こすまで徐々に電圧を高くして、痛覚発現時の電圧を測定した。また、検体を投与したラットを加温したホットプレート上に置き、回避行動をするまでの時間を測定した。

結 果： いずれの試験においても、検体の鎮痛作用を示唆する結果は得られなかった。

薬 物	投与量 (mg/kg)	動物数	投与後時間 (分)							
			0		30		60		120	
			V	T	V	T	V	T	V	T
対 照 (DMSO)	0.5mL	3	24	8	25	7	24	8	25	7
検 体	100mg	3	25	12	29	7	27	8	26	8

V：回避時の電圧

T：回避までの秒数

以上の結果から検体には、循環器系特に心臓に対する抑制作用、末梢血管の拡張作用、抗利尿作用、平滑筋運動の抑制作用がみられたが、抗利尿作用以外は大量の検体を投与したことによる麻酔作用に起因する細胞活性の全般的低下による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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

	試験項目 (供試動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
呼吸・循環器系	呼吸循環器系 (ラット)	腹腔内	100	100	—	15分後に一過性の心拍数低下。2時間後に血圧及び呼吸数の軽度な低下
	呼吸循環器系 (ネコ)	腹腔内	100	100	—	心拍数は投与後30分に一過性の低下、2回目投与後には低下せず持続的に増加。 血圧は投与後15分以内に収縮期血圧の低下、2回目投与後も同様。 呼吸数は1回目投与後には変化はなく、2回目投与後に増加。
	心臓 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	20*	—	20*	作用なし
	末梢血液循環 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	20*	20*	—	血管の拡張を示唆する血流量の軽度な増加
泌尿生殖器系	利尿作用 (ラット)	腹腔内	100	100	—	抗利尿作用を示唆する尿排泄量の低下
	子宮筋運動 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	20*	20*	—	運動の抑制
	精管運動 (モルモット)	<i>in vitro</i>	20*	—	20*	作用なし
自律神経系	回腸の自動性 (モルモット)	<i>in vitro</i>	20*	20*	—	自動運動の抑制
	小腸の自動性 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	20*	20*	—	自動運動の抑制
	横隔膜の攣縮性 (ラット)	<i>in vitro</i>	20*	—	20*	作用なし
中枢神経系	脳波 (ネコ)	腹腔内	100	100	—	脳波電位の低下
	鎮痛作用 (ラット)	腹腔内	100	—	100	作用なし

*ppm

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

2. 代謝物を用いた試験成績

(1) 反復経口投与毒性及び繁殖毒性

- 1) のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料 No. T-28)

試験機関：
報告書作成年：1971年

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット
投与開始時平均体重 雄 137g 雌 122g、1群雌雄各 35匹

試験期間：106週間 (1968年11月7日～1970年12月5日)

投与方法：検体を基礎飼料と混和し、60、100、180及び500ppmの濃度とし、106週間にわたり自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。なお、対照群には基礎飼料を自由摂取させた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死について毎日1回観察した。

一般状態では、いずれの投与群にも検体投与によると思われる症状の発現はなかった。

投与終了時における各投与群の死亡数は、以下の通りであった。

性	供試動物数	対照	60ppm	100ppm	180ppm	500ppm
雄	35	20	19	25	17	20
雌	35	18	19	19	22	15

各投与群の死亡率において、検体投与の影響はみられなかった。

体重変化；

投与開始から毎週1回、すべての生存動物の体重を測定した。

投与26、52、78、106週時における各投与群の平均体重は次表の通りであった。

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

測定 時期 (週)	対 照		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
26	629	346	609	349	618	354	610	336	580**	311**
52	720	429	701	414	704	425	698	399	664*	368***
78	808	520	773	494	777	512	759	495	732*	454*
106	792	616	759	580	740	572	766	533	686*	489**

Student の t 検定による * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

500ppm 投与群では、対照群と比べて有意な体重増加抑制が雌雄ともに認められた。他の投与群では有意な体重変化はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率；

各ケージ (5 匹) について、毎週 1 回摂餌量を測定し、1 匹当たりの平均摂餌量を算出した。また、投与開始後 6 ヶ月間の摂餌効率を体重増加量と摂餌量より算出した。

各投与群の総摂餌量の対照群に対する割合は以下の通りであった。

性	対照	60ppm	100ppm	180ppm	500ppm
雄	100	99	100	98	98
雌	100	101	103	98	92

単位：%

500ppm 投与群の雌において、総摂餌量の僅かな (8%) 低下がみられ、摂餌効率もわずかながら低下していた。その他の群では、摂餌量、摂餌効率ともに対照群とほぼ同等な数値が得られた。

検体摂取量；

摂餌量と飼料中検体濃度から検体摂取量を算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

性	対照	60ppm	100ppm	180ppm	500ppm
雄	0.0	2.2	3.6	6.5	18.8
雌	0.0	2.8	4.7	8.5	23.8

単位：mg/kg/日

血液学的検査；

投与開始前、投与開始後 13、26、39、52 及び 103 週時に対照群と 500ppm 投与群の雌雄各 10 匹、26 及び 103 週時に 180ppm 投与群の雌雄各 10 匹、40 週時に対照群雄 5 匹と 180ppm 投与群雄 10 匹について眼窩洞より採血した血液を用いて次の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数及び白血球百分比

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

対照群と比べて有意な差のみられた項目と、その対照群に対する変動率 (%) を以下に示した。

投与群	180ppm					500ppm							
	雄			雌		雄				雌			
検査時期 (週)	26	40	103	26	103	26	39	52	103	26	39	52	103
ヘマトクリット値				↓91			↓96		↓89				↓93
ヘモグロビン量				↓94		↓97	↓92	↓93	↓91				
赤血球数		↓94				↓91	↓93			↓95			
MCHC													↓97
好中球比率					↑213								

Student の t 検定による ↑ ↓ : p<0.05 ↓ : p<0.01 ↓ : p<0.001

500ppm 投与群雄において、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値あるいは赤血球数の有意な低下が各検査時にみられた。同群の雌においても 26 週時に赤血球数が、52 週時にヘマトクリット値が有意に低下し、103 週時には MCHC の有意な低下がみられた。

180ppm 投与群では、26 週時に雌のヘマトクリット値及びヘモグロビン量、40 週時に雄の赤血球数に有意な低下がみられた。同群のこれらの変化はいずれも軽度であり、全体的には非進行性で検体投与による特異的变化とは考えられなかった。

また、180ppm 投与群の雌の 103 週時検査で偶発的な好中球比率の有意な増加がみられた。

血液生化学検査；

投与開始後 13、26、52 及び 103 週時に対照群と 500ppm 投与群の雌雄各 5 匹より採取した血清を用いて以下の項目について検査した。

尿素窒素、グルコース、アルカリホスファターゼ、GPT、総蛋白、
蛋白分画、ナトリウム及びカリウム

各検査時期において、いずれの項目にも対照群との間で、有意差はみられなかった。

尿検査；

投与開始後 13、26、52 及び 103 週時に対照群と 500ppm 投与群の雌雄各 5 匹について以下の項目の検査を実施した。

尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、胆汁色素、胆汁酸塩、還元物質、

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

ウロビリノーゲン及び尿沈渣

いずれの検査時期においても、検体投与による変化はみられなかった。

眼科学的検査；

投与開始後 13、26、52 及び 103 週時に対照群と 500 ppm 投与群の全動物について、間接検眼鏡による検査を実施した。

各検査時期とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；

試験終了時に全生存動物を屠殺し、以下の臓器について絶対重量を測定するとともに、最終体重と臓器重量から比重量を算出した。

副腎、下垂体、脳、脾、心、腎、肝、精巣、卵巣、子宮及び甲状腺

対照群と比べて有意な差のみられた臓器と、その対照群に対する変動率 (%) を次項に示した。

投 与 群		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心	絶対重量						↓88		↓88
脾	絶対重量								↓78
肝	比重量								↑125
副腎	比重量								↑148

Student の t 検定による ↑ ↓ : p < 0.05 ↓ : p < 0.01 ↑ : p < 0.001

これらの重量変化はいずれも軽度であり、重量変化のみられた臓器であっても絶対重量あるいは比重量のいずれか一方のみに認められたにすぎず、また、血液、その他の検査で関連する変化が認められないことなどから、これらの変化は検体投与と関連のないものと考えられた。

肉眼的病理検査；

途中死亡動物及び投与終了時の全生存動物を屠殺剖検した。

剖検した動物からは、検体投与によると考えられる所見がみられなかった。

自然発生的所見として、慢性呼吸器疾患、下垂体肥大、精巣萎縮、皮下腫瘤などが、全群にわたって数例ずつみられた。

病理組織学的検査；

途中死亡例及び切迫屠殺例の全例と、投与終了時屠殺例のうち、500ppm 投与群全例及び対照群雄 7 匹と雌 8 匹について、以下の臓器の組織標本を作製し、

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

鏡検した。投与終了時剖検例のうち、60、100及び180ppm投与群については、雌雄各10匹の肝臓と全例の乳腺組織について、鏡検した。

副腎、心、膵、脾、下垂体、胃、十二指腸、回腸、結腸、精巣、卵巣、子宮、肝、唾液腺、胸腺、甲状腺、肺、脳、腎、眼、リンパ節、膀胱、大腿骨骨髓及び肉眼的異常部位

非腫瘍性病変

観察された非腫瘍性病変とその発生数を別表に示すとともに、肝臓に変化のみられた例数を以下の表に示した。

投 与 群	対 照		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検 査 例 数	7	8	10	10	10	10	10	10	15	20
変化のみられた個体数	0	0	1	3	1	0	0	2	1	9

比較的多くみられた所見としては、肝臓の脂肪化あるいは空胞化並びに変性、胆管増性、リンパ球集簇、脾臓の髓外造血、肺の間質性肺炎、心臓の心筋炎、線維化、腎臓の腎炎、尿細管拡張、脂肪沈着、膵臓の脂肪化に関連した変化、副腎皮質の出血と変性、精巣の萎縮、及び心臓、肝臓、腎臓、副腎、消化管などにおける石灰化などであった。

いずれも老化または自然発生的変化と考えられ、検体投与による変化とは考えられなかった。

腫瘍性病変

観察された腫瘍性病変とその発生数を別表に示すとともに腫瘍発生数の概要を以下に示した。

	投 与 群	対 照		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm		
	性 別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
死亡例・切迫屠殺例	検査動物数 ^{a)}	20	18	19	18	22	18	16	22	20	15	
	腫瘍数	良性	14	20	9	20	19	29	9	21	9	19
		悪性	1	2	3	2	2	3	4	2	5	1
	腫瘍総数	15	22	12	22	21	32	13	23	14	20	
	腫瘍動物数	12	12	10	15	14	16	10	18	10	11	
投与終了時剖検例	検査動物数 ^{a)}	10	14	11	13	10	11	10	10	15	20	
	腫瘍数	良性	17	12	3	7	2	7	0	4	8	25
		悪性	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
	腫瘍総数	18	14	3	8	3	7	0	4	8	25	
	腫瘍動物数	9	11	3	7	2	7	0	4	7	17	

^{a)}：一部臓器のみの検索例を含むが、共食いのみられた動物は除く

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

肝細胞腫 (Hepatoma) 発生例数											
投 与 群		対 照		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡例及び 切迫屠殺例	検査例数	20	18	19	18	22	18	16	22	20	15
	発生例数	1	0	0	0	1	0	2	1	0	1
投与終了時 屠殺例	検査例数	7	8	10	10	10	10	10	10	15	20
	発生例数	1	0	0	0	1	0	0	0	1	4

乳腺腫瘍発生例数											
投 与 群		対 照		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡例及び 切迫屠殺例	検査例数	20	18	19	18	22	18	16	22	20	15
	発生例数	0	9	0	8	0	14	0	12	0	7
投与終了時 屠殺例	検査例数	10	14	11	13	10	11	10	10	15	20
	発生例数	3	7	0	6	0	7	0	4	0	13

※有意差検定は未実施

下垂体腺腫、肝細胞腫、乳腺の腺線維腫などが比較的多く認められたが、腫瘍発生状況に群間の差がみられず、検体投与による腫瘍発生の早期化あるいは特定の腫瘍の発生もみられなかった。

以上の結果から、
のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、500 ppm 投与群の雌雄における体重増加抑制、雌における摂餌量及び食餌効率の低下、肝臓の空胞化などの退行性変性の増加、雄における軽度の貧血などがみられ、180ppm 投与群の雌雄において試験初期に血液学的検査で非進行性の変化がみられた。したがって最大無作用量は、100ppm (雄 3.6mg/kg/day、雌 4.7mg/kg/day) であると判断された。また、催腫瘍性はないものと考えられた。

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

非腫瘍性病理所見総括表 (投与終了時剖検例) 1/2

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		16	17	16	16	10	16	18	13	15	20
下垂体	嚢胞	0	1							0	0
甲状腺	細胞残屑を有する嚢胞構造	0	0							0	1
肺	間質性肺炎	5	8							15	16
	上皮化	1	0							0	0
	充血	1	0							0	1
	気腫	2	1							0	2
	気管支周囲リンパ組織増殖	2	3							4	0
	血管周囲リンパ球集簇	1	1							5	5
	膨化マクロファージの集簇	0	1							1	0
心臓	心筋線維症	1	0							3	3
	限局性心筋炎	0	1							0	0
肝臓	脂肪沈着	7	7	3	9	8	10	7	10	10	17
	肝細胞変性	1	0	3	4	2	2	0	6	1	13
	肝細胞空胞化	3	8	7	6	5	7	9	10	10	17
	胆管増殖	1	2	4	1	4	2	2	0	2	0
	柔組織肝細胞散在	0	1	3	1	1	3	2	3	3	2
	単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	単核細胞集簇	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	充血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	胆管増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性リンパ球	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞の大小不同	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	毛細管拡張マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	褐色色素沈着マクロファージ又はクッパー細胞	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	糸球体腎炎	5	2							9	3
	好酸性物質を有する尿細管拡張	2	4							5	5
	皮質単核細胞浸潤	1	2							6	5
	動脈周囲炎	0	0							1	0
	塩基性円柱	0	0							3	0
	充血	0	1							1	0
	破裂嚢胞	0	0							1	0
	腎上皮塩基性物質	0	3							0	5
上皮増殖	0	1							0	2	

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

非腫瘍性病理所見総括表（投与終了時剖検例）2/2

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
膵臓	動脈周囲炎	1	1							0	0
	分泌顆粒消失	2	0							3	1
	ランゲルハンス島の過形成	0	0							1	0
副腎	出血	0	6							6	15
	皮質変性	0	5							7	16
	皮質ヒアリン様変性	0	0							1	0
	皮質増殖性結節	1	0							0	0
	皮質細胞膨化	0	1							0	0
	褐色色素を有するマクロファージ	0	0							0	2
	嚢胞	0	0							0	1
	線維化	0	0							0	1
精巣	萎縮	1								3	
	動脈周囲炎	0								5	
	細胞残屑	0								2	
	単核細胞	0								1	
	小動脈変性	1								0	
	小動脈ヒアリン様変性	1								0	
卵巣	嚢胞		0								1
子宮	子宮内膜間質ヒアリン様変性		3								9
	子宮内膜腺化膿性浸出物		1								4
	子宮内ポリープ		1								0
	扁平上皮化生		0								1
	内膜増殖		0								3
皮膚	浅い皮膚潰瘍	0	0							1	0
皮下	膿瘍	2	0					1		0	0
	脂肪結節	1	0							0	0
リンパ節	増殖	1	0							0	0
腸	寄生虫	0	0							0	1
唾液腺	唾液腺炎	0	0							0	1
乳腺	乳腺嚢胞	0	1		1		0		1	0	0
	嚢胞上乳腺管	0	0		1		0		0	0	0
膀胱	内腔好酸性塞栓	0	0							1	0
その他の異常部位	尿管内好酸体									1	
	髄膜に炎症反応を伴う線維症									1	

注) 60、100及び180ppm投与群は肝臓、雌の乳腺及び異常のみられた臓器について検査した。

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

非腫瘍性病理所見総括表（死亡例及び切迫屠殺例） 1/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		20	18	19	20	24	18	16	22	21	16
脳	髄膜炎	5	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	膿瘍	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲白血球浸潤	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	腫瘍細胞	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	出血	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1
	壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	転移腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	多形核細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	偏在性核を有する腫大空胞細胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺房細胞の大きな集簇	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪を有する細胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	増殖	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	空胞化	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	大空胞細胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	2	0	2	0	1	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	類洞拡張	0	5	0	3	2	5	0	6	1	0
	難染性又は塩基性細胞増殖	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	異常細胞分裂	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	好酸球増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鉄貪食	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	白血球沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺舌管嚢胞残遺	0	0	1	1	3	1	0	0	0	0
	転移腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	増殖	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	腫大	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	増殖	2	0	0	0	2	1	2	2	2	1
	肥大	0	0	0	0	1	0	1	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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表（死亡例及び切迫屠殺例） 2/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
眼及び ハグー腺	両側眼及びハグー腺白血球集簇	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	巨結石	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	角膜間質炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺	出血	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	充血	3	1	0	1	0	4	1	2	2	3
	間質性肺炎	12	16	13	16	17	16	9	17	15	14
	気腫	4	0	1	2	5	1	4	3	3	1
	脂肪症	1	0	0	1	0	1	0	2	0	1
	白血球浸潤を伴う肺胞壁の膨化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管石灰化	3	1	3	0	3	0	3	1	1	0
	異所性石灰化	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	化膿性塞栓	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺静脈静脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球増殖	0	0	2	0	1	1	0	2	2	2
	転移腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍細胞の血管周囲集簇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球集簇	0	0	1	0	0	0	2	0	1	1
	血管萎縮	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	血管周囲リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
	胸膜炎を伴う肺胞マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	白血球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ組織の濾胞萎縮及び網内系肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	新鮮な梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	マクロファージ色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺胞の崩壊	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸膜リンパの膨化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ムコ多糖体沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表 (死亡例及び切迫屠殺例) 3/9

臓器・器官	所 見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肺 (続き)	血管内腫瘍塞栓	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫瘍細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	転移破骨細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	好酸球増殖	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性炎症巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	気管単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性単核細胞集簇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	心筋線維化	4	1	4	5	3	4	2	1	5	0
	冠状血管石灰化	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心筋炎	6	9	10	8	15	7	8	4	11	5
	心筋ミオパシー	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	冠状血管石灰化	1	0	0	0	3	2	3	0	3	0
	筋線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	筋線維石灰化	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0
	血液内白血球様細胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管壁石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈化膿性塞栓	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心筋石灰化	0	0	0	0	3	0	3	0	1	0
	心筋変性	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
心筋線維の石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
線維芽細胞を伴う心内膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
心内膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
肝臓	肝細胞空胞化	2	2	1	4	6	3	4	3	7	4
	脂肪変性	0	6	5	5	1	3	1	6	2	7
	充血	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
	壊死	3	4	4	2	3	3	3	5	3	3
	脂肪沈着	17	10	14	12	18	13	10	13	15	11
	髓外造血	2	1	1	2	0	1	0	0	1	2
	リンパ球集簇	1	2	1	4	4	5	3	3	0	3
	血管周囲骨髄細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝硬変	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞変性	1	2	1	0	5	3	1	2	3	5
	類洞拡張	1	2	4	4	6	0	1	5	1	0
	細胞腫脹	0	0	2	0	1	0	2	1	2	1

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

非腫瘍性病理所見総括表（死亡例及び切迫屠殺例） 4/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓 (続き)	腫瘍細胞塊状浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	水腫性変性	0	0	1	0	3	0	1	0	2	0
	血液充満嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	1	0	0	3	0	2	0	1	0
	膿瘍	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	フィブリンタゲ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆管増生	0	0	1	1	0	0	2	0	2	0
	細胞質顆粒化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫瘍細胞沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	細網細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	軟骨化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫瘍細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	単核細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球集簇巢	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	髄外造血	2	3	3	6	5	3	4	4	3	6
	白血病、濾胞は存在	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	網内細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	鉄沈着	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	濾胞不活性化	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	白血病細胞による膨張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	マクロファージ褐色色素沈着	1	0	0	0	0	2	0	1	1	2
	動脈石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫瘍細胞の浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
被膜と接する嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎臓	腎炎	15	14	14	14	21	13	9	12	18	10
	皮質石灰化	1	1	0	0	1	0	1	0	4	0
	血管石灰化	1	1	1	0	1	0	0	0	2	0
	白血球沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪沈着	12	11	15	13	12	12	5	11	13	13
	尿管拡張	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1
	腎盂炎	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	壊死	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2
	単核細胞浸潤	0	0	1	1	0	3	1	1	0	0
	糸球体拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	糸球体ヒアリン様変性	0	0	0	0	1	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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表（死亡例及び切迫屠殺例） 5/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腎臓 (続き)	被膜下嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘍細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	癒痕化梗塞	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	好酸性物質を含む拡張尿管	0	0	1	1	0	3	2	1	0	0
	乳頭状上皮増殖	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	限局性石灰化	0	1	0	1	0	2	1	1	0	1
	基底膜及び血管石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿管萎縮及び拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	結合織増殖	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	脂肪及び皮質への転移	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	反質嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	萎縮性石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞の脂肪化を伴う腫大	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎乳頭上皮増殖	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	塩基性円柱	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	皮質変性	5	6	1	6	10	5	4	4	5	9
	皮質結節	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0
	出血	2	10	0	14	1	12	0	8	2	8
	網状帯色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性壊死	1	1	0	2	0	0	0	4	0	0
	被質空胞細胞	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
	細胞質空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性集簇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪細胞	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎周囲脂肪中腫瘍細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎周囲脂肪芽細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	石灰化又は鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
類洞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
ヒアリン様変化	0	0	0	0	0	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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表（死亡例及び切迫屠殺例）6/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
膵臓	脂肪化	5	3	8	8	1	2	0	2	3	1
	壊死	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0
	分泌顆粒消失	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性膵炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪細胞	0	2	0	2	7	1	2	4	3	0
	変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	1	1	1	1	0	1	1	2	0
	萎縮	0	1	1	1	2	3	0	1	1	0
	血管周囲白血球細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	脂肪へのリンパ肉腫浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管内壁塞栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	結合織へのリンパ芽球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	動脈石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
	リンパ球細胞集簇又はリンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
ランゲルハンス島の巨大化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
精巣	細動脈ヒアリン変性	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	萎縮	1		5		3		1		5	
	細動脈変性	1		1		0		1		0	
	細動脈周囲炎	0		2		2		2		4	
	精巣周囲脂肪に腫瘍細胞	0		0		1		0		0	
	精細管内細胞残屑	0		0		1		0		0	
	結節性動脈周囲炎	0		0		0		0		1	
腫瘍細胞浸潤	0		0		0		0		1		
前立腺	腫瘍細胞集簇	0		0		1		0		0	
	分泌物減少及び欠乏	0		0		0		0		1	
精子	萎縮	0		0		0		0		1	
卵巣	嚢胞		1		1		1		1		0
	濾胞嚢胞		2		3		2		1		0
	血管うっ血		0		1		0		0		0
	動脈周囲脂肪壊死		1		0		0		0		0
	卵管膿瘍化		1		0		0		0		0
	卵管拡張		0		0		1		0		0
	休止期		1		0		0		0		0
卵管炎		0		0		1		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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表 (死亡例及び切迫屠殺例) 7/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
子宮	子宮内膜炎		3		4		2		3		1
	内膜間質ヒアリン様変性		1		2		0		1		1
	腫大		1		0		2		3		2
	扁平上皮化生		0		1		2		1		0
	多核白血球の存在		0		0		3		1		0
	化膿性浸出液		2		0		1		1		2
	腺管嚢胞化		0		0		1		3		2
	間質性内膜炎		1		0		0		0		0
	出血		1		0		0		0		0
	腺筋炎		0		1		0		0		0
	膿瘍		0		0		0		0		1
	子宮水腫又は子宮筋腫		0		0		1		1		0
	血管うっ血		0		0		0		0		1
	内膜腺増殖		1		0		0		0		0
胆管	増殖	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	類表皮嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	耳部皮膚嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮増殖	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	皮脂及び類皮嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	毛嚢の膨張及び浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節	増殖	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
	マクロファージ増加	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	白血球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	濾胞縮小	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	形質細胞増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	多形核細胞を伴う膨化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞、形質細胞増加及びリンパ腺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胃	上皮下織肥厚	3	0	0	0	0	1	0	3	1	1
	上皮下織うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	潰瘍	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1
	類表皮嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	炎症細胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲棘細胞症を伴う潰瘍	0	0	0	1	0	0	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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表（死亡例及び切迫屠殺例） 8/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胃（続き）	石灰化	0	0	0	0	3	1	2	0	1	0
	粘膜固有層における芽細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	筋炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮萎縮性鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈ヒアリン様変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮下層の膨化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	粘膜下壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	好酸球の浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	粘膜及び漿膜の炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ポリープを有する結合織の膨化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腸	リンパ網内系増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ様細胞増殖	1	0	1	0	0	2	0	3	0	0
	萎縮性石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈内石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	出血巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜脂肪内腫瘍細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸漿膜リンパ芽球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	結腸顆粒細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維芽細胞を伴う炎症反応	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	血管肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸のガスによる拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫瘍細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ヒアリン様変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
唾液腺	動脈石灰化	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0
	動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺炎	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
	単核球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	嚢胞性増殖		2		2		0		0		0
	壊死		1		0		0		0		0
	乳腺導拡大		1		0		0		0		0
	乳腺管増殖		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アグロ カネショウ株式会社にある。

非腫瘍性病理所見総括表 (死亡例及び切迫屠殺例) 9/9

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
膀胱	膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	間質線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	巨細胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	化膿性膀胱炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮増殖	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘍細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	膀胱腔内好酸性物	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱腔内血液凝固物及び動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
大動脈	石灰化又は鉍質沈着	1	0	1	0	4	2	5	0	3	0
	大動脈変性	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	壁在性血栓、石灰化及び動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜	動脈周囲炎	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0
	結節性動脈周囲炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	剥離性動脈瘤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	動脈肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	石灰化及び壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
動脈出血及び壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腫瘤	角化症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘤内部の変性	0	0	0	0	1	0	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アグロ カネシヨウ株式会社にある。

個体別腫瘍分布表（投与終了時剖検例） 1/2

用 量 群		0ppm				60ppm				100ppm				180ppm				500ppm			
性 別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
臓器・器官	腫瘍所見	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号
甲状腺	腺腫			1	182											1	149	1	329		
上皮小体	腺腫	1	21													1	168				
副腎	腺腫	1	21													3	161 168 172	2	338 346		
下垂体	腺腫	1	18	3	182 183 185													1	322		
膵臓	腺腫																		1	348	
	ランゲルハンス島細胞腺腫	1	20																		
肺	肺腺腫	2	10 17																		
精巣	間質細胞腫瘍															1	173				
卵巢	男化芽細胞腫																	2	316 334		
子宮	癌			1	179																
肝臓	肝細胞腫	1	17							1	95					1	167	4	325 342 344 346		
腹部	脂肪腫	1	20																		
結節腫瘍	血管腫	1	9																		
皮下腫瘍	線維腫					1	47			1	77					1	170				
	線維肉腫			1	182																
	リンパ球肉腫							1	217												

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

個別別腫瘍分布表（投与終了時剖検例） 2/2

用 量 群		0ppm				60ppm				100ppm				180ppm				500ppm			
性 別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
臓器・器官	腫瘍所見	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号
乳腺	腺線維腫及び/又は線維腺腫	2	22 29	7	185 187 189 192 194 201 204			6	216 224 228 230 232 239			7	253 257 261 264 266 267			4	283 292 296			13	316 317 320 322 328 329 331 333 342 343 344 345 346
	線維腫	1	23					1	228											1	343
皮膚	乳頭腫	2	9 29																		
	基底細胞癌	1	18																		
	角質棘細胞腫	3	21 22 23	1	181	1	65														
	皮脂腺腫					1	41														
	扁平細胞癌									1	77										
検査動物数		10		14		11		13		10		11		10		10		15		20	
腫瘍動物数		9		11		3		7		2		7		0		4		7		17	
腫瘍数	良性	17		12		3		7		2		7		0		4		8		25	
	悪性	1		2		0		1		1		0		0		0		0		0	
	合計	18		14		3		8		3		7		0		4		8		25	

注) ・対照群雄3匹及び雌6匹については乳腺組織についてのみ、60、100及び180ppm投与群は、皮膚、皮下腫瘍、乳腺(全動物)及び肝臓(各10匹)について検査 ・表中の(M)は悪性腫瘍を示す

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

個別別腫瘍分布表（死亡例及び切迫屠殺例）1/3

用 量 群		0ppm				60ppm				100ppm				180ppm				500ppm			
性 別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
臓器・器官	腫瘍所見	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号
甲状腺	腺腫									3	79 94 97									1	336
副甲状腺	腺腫									1	102										
副腎	腺腫					2	39 67			1	71	2	246 262					2	159 160		
	褐色細胞腫					1	64														
	腺癌																	1	156		
下垂体	腺腫	4	6 7 15 19	7	178 184 186 190 198 199 205	2	57 67	8	212 213 219 223 231 241 242 244	8	71 75 76 80 94 102 104 105	9	246 249 251 262 272 274 276 277 279	3	109 110 125	8	284 300 302 304 307 308 311 315			6	324 326 327 332 341 349
	癌又は腺癌			1	200													2	156 174		
膵臓	ランゲルハンス島腺腫	1	16																		
	中皮腫																	1	163		
精巣	間質細胞腫瘍																	1	171		
	中皮腫																	1	163		
卵巢	精細管腺腫											1	262							1	326
	顆粒膜細胞腫瘍											1	270								
	扁平細胞癌																			1	347
脾臓	細網細胞肉腫						1	220													
子宮	乳頭腫						1	218													

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

個体別腫瘍分布表 (死亡例及び切迫屠殺例) 2/3

用 量 群		0ppm				60ppm				100ppm				180ppm				500ppm				
性 別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
臓器・器官	腫瘍所見	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	
肝臓	肝癌	1	34							1	94			2	122 126	1	303			1	349	
	胆管癌 (M)					2	52 64	1	240													
	肉芽腫	3	12 30 34	1	199	1	38			1	75	1	271			1	312			1	339	
脳	神経膠細胞腫									1	84											
肺	未分化癌 (M)	1	13																			
	破骨細胞腫																	1	162			
	肺腺癌 (M)															1	315					
	腺腫												1	124								
腎臓	脂肪肉芽腫			1	177																	
	腺癌 (M)												1	124								
	乳頭腫												2	118 139								
皮膚	基底細胞癌 (M)									1	100											
皮下	線維腫	1	28			2	55 59	1	237			1	255	1	128					1	327	
	線維腺腫																				1	327
	線維肉腫 (M)					1	44			1	94								1	152		
	粘液線維腫																			1	141	
	角質棘細胞腫					1	49															
	組織球腫	1	6					1	240													
	扁平上皮癌 (M)																			1	157	
眼	ハーダー腺癌 (M)												1	110								
胸腔	線維肉腫 (M)			1	178																	
膀胱	中皮腫																		1	163		
腹部	脂肪腫	1	27									1	274									

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

個体別腫瘍分布表（死亡例及び切迫屠殺例） 3/3

用量群		0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm												
性	別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌											
臓器・器官	腫瘍所見	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号	腫瘍数	動物番号											
精巣上体	脂肪腫	1	16																			
リンパ節	中皮腫									1	163											
	細網細胞肉腫							1	129													
	腺癌							1	124													
造血組織	リンパ腫	1	15	1	184			3	76 86 88													
乳腺	腺線維腫 及び/又は 線維腺腫			8	177 178 184 199 202 205 207 210			6	212 221 223 233 235 242			11	246 249 251 260 269 270 271 272 276 277 280			9	286 289 293 299 303 304 305 310 313			6	323 326 332 339 340 347	
		腺腫			1	186			3	218 231 242			2	249 260			2	285 312			1	324
		腺癌											2	262 275			1	284				
		乳頭癌											1	255								
		検査動物数*		20	18	19	18	22	18	16	22	20	15									
腫瘍動物数		12	12	10	15	14	16	10	18	10	11											
腫瘍数	良性	14	20	9	20	19	29	9	21	9	19											
	悪性	1	2	3	2	2	3	4	2	5	1											
	合計	15	22	12	22	21	32	13	23	14	20											

* : 共食いのみられた動物は除く (M) : 悪性腫瘍を示す

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

2) のイヌを用いた飼料混入投与による
慢性毒性試験 (資料 No. T-29)

試験機関：
報告書作成年：1971年

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、投与開始時5ヵ月齢
投与開始時平均体重 雄 10.7kg 雌 10.0kg、1群雌雄各4匹

試験期間： 24ヵ月

投与方法： アセトンに溶解した検体を基礎飼料に60、100、180及び500ppmの濃度になるように混入した調製飼料を24ヵ月にわたり、投与11ヵ月までは400g/day、以降は600g/day給餌した。対照群には、アセトンを混入した飼料を同期間給餌した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死について毎日1回観察した。
投与期間中、いずれの群にも死亡はみられず、一般状態にも異常はみられなかった。

体重変化；

投与開始から毎週1回、全動物の体重を測定した。
500ppm投与群の雌において、投与開始後2週から104週まで有意な体重増加抑制がみられた。同群雄においても、軽度の体重増加の抑制がみられたが、統計学的に有意差はみられなかった。
その他の群は、対照群とほぼ同様な体重推移であった。

検体摂取量；

体重と摂餌量および飼料中検体濃度から検体摂取量を算出した1日当たりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

性別	対照	60ppm	100ppm	180ppm	500ppm
雄	0.0	2.19	3.83	6.95	20.54
雌	0.0	2.31	4.08	7.52	23.42

単位：mg/kg/日

申請者注) 検体摂取量は申請者が計算した値。

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

血液学的検査；

投与開始前及び投与開始後 3 ヶ月毎に採血した血液を用いて以下の項目の検査を全例について実施した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、MCHC、MCV、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べて有意な差のみられた項目と、その対照群に対する変動率 (%) を以下に示した。

投与群 (ppm)	60		100		180		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査時期(週)	91		104	49	38	104		104
ヘモグロビン量			↑110			↑111		
赤血球数								
P T			↑118	↑108				↑115
A P T T	↑112				↑112			

Student の t 検定による ↑ : p<0.05 ⬆ : p<0.01

これらの変化はいずれも用量依存性がみられず、また正常値範囲内であるので、検体投与による変化とは考えられなかった。

血液生化学検査；

血液学的検査と同時期に採血して、得られた血清を用いて以下の項目の検査を実施した。

尿素窒素、グルコース、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、コレステロール、総蛋白及び蛋白分画

対照群に対して有意差のみられた項目を検査時期毎に次頁の表に示した。

これらの変化はいずれも用量依存性がみられず、他の検査項目との関連にも乏しいことから偶発的な変化であり、検体投与による変化ではないと考えられた。

また、同時期に肝機能検査として実施した B S P 排泄試験にも検体投与の影響はみられなかった。

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

投 与 群		60ppm				100ppm						180ppm						500ppm						
検査時期 (週)		24	49	91	104	12	24	49	64	76	91	104	24	38	49	64	76	104	12	24	38	49	64	104
雄	尿 素 窒 素								↓71															
	グ ル コ ー ス					↑110																		
	ア ル ブ ミ ン			↑112																	↓89			
	α ₁ グロブリン	↑128																						
	α ₂ グロブリン				↑125												↓79							
	β ₁ グロブリン			↓74																				
	β ₂ グロブリン					↑129								↑119									↑135	
	γ グロブリン								↑153															↑170
雌	A L P															↑197								
	G P T				↓63																			
	コレステロール	↓83										↓76		↓77										
	ア ル ブ ミ ン																			↓88				
	α ₁ グロブリン	↓70																		↓76				
	α ₂ グロブリン		↓82																					
	β ₁ グロブリン			↓77						↓64	↓79									↑131				
	β ₂ グロブリン		↑122							↑125											↑141	↑129		
γ グロブリン				↑142		↑142	↑159	↑161		↑158	↑162		↑147	↑153			↑143		↑131					

Student の t 検定による ↑ ↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001

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

臓器重量；

試験終了時に全生存動物を屠殺し、以下の臓器について絶対重量を測定するとともに、最終体重と臓器重量から比重量を算出した。

脳、心、腎、肝、及び精巣

対照群と比べて有意差のみられた臓器と、その対照群に対する変動率（％）を以下に示した。

投与群		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝	絶対重量		↓70		↓66		↓70		↓65
	比重量		↓71		↓72		↓78	↑123	↓84
腎	絶対重量				↓79		↓80		↓68
脳	比重量								↑126

Student の t 検定による ↑ ↓ : p < 0.05 ↓ : p < 0.01

これらの重量変化はいずれも用量依存性に乏しく、特に対照群の雌 2 例において肝及び腎重量が大きかったこともあり、検体投与による変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；

投与終了時に全生存動物を屠殺剖検した。

検体投与によると考えられる所見はみられなかった。

病理組織学的検査；

剖検した全動物の腎臓、消化管、胸腺、甲状腺、肝臓、脾臓、下垂体、副腎、リンパ節、心臓、脳、生殖腺などについて実施した。

病理組織所見とその発生数を別表にした。

下垂体の嚢胞形成、胸腺の萎縮、肝臓のクッパー細胞における色素沈着、腎尿細管上皮における色素沈着、リンパ節の皮質過形成、消化管におけるリンパ組織過形成などが比較的多くみられた。しかし、これらの変化は、いずれも用量依存性がみられず、加齢にもなって発生する変化でもあるので、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、 のイヌを用いた 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、500ppm 投与群では体重増加抑制がみられたので、最大無作用量は、180ppm（雄 6.95mg/kg/日、雌 7.52mg/kg/日）であると判断された。

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

非腫瘍性病理所見総括表（投与終了時剖検例） 1/3

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
供試動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
下垂体	嚢胞形成	1	3	2	1	1	2	1	1	0	2
	胎児管遺残	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	胎児組織遺残	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	粘液腺巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺管のない上皮細胞	2	0	1	0	1	1	2	2	3	0
	腺管巣	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	上皮細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	腺管の大小不同	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	慢性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ球様細胞浸潤巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管周囲リンパ球様細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺	萎縮	3	4	2	4	3	3	0	3	2	3
肺	血管周囲マクロファージ集簇	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	円形細胞及び／又は好酸球集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	肺胞線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性フィブリン塊	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓	間質性脂肪症または脂肪細胞集簇	0	2	1	1	0	1	0	0	0	0
	冠状動脈間質性増殖	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	肉芽腫	1	0	1	0	1	1	2	1	0	0
	肝細胞核内好酸体	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	円形細胞及び／又は好酸球集簇	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0
	肝細胞細胞質内褐色顆粒	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	クッパー細胞色素沈着	0	3	2	4	0	3	1	3	0	0
	限局性造血細胞	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	類洞内単核細胞またはマクロファージ	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	単核細胞および／または顆粒細胞集簇	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	血管周囲好酸球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胆汁塞栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

※有意差検定は未実施

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

非腫瘍性病理所見総括表（投与終了時剖検例） 2/3

臓器・器官	所見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
供試動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	赤脾髄にヘモジリデン沈着	1	0	3	0	0	1	2	0	0	0
腎臓	結晶沈着	1	2	2	3	0	1	2	1	1	0
	腎尿管上皮の色素沈着	2	1	4	2	2	2	3	2	3	3
	輸尿管拡張	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿円柱	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質内寄生虫性肉芽	0	1	0	0	0	1	0	1	0	3
	尿細管内に細胞性または円柱性残渣	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管内ヒアリン沈着	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	尿細管内好酸性顆粒状残渣	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	ネフローゼ病巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管内鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	顆粒物質の沈着	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	腎盂上皮炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	皮質の増殖性結節	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺	間質線維症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	間質円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺管再生	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維病巣及び細胞剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
子宮	脱落膜腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮内膜腺管様増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節	皮質過形成	0	4	0	1	2	3	2	1	2	2
	赤血球マクロファージ	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

※有意差検定は未実施

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

非腫瘍性病理所見総括表 (投与終了時剖検例) 3/3

臓器・器官	所 見	0ppm		60ppm		100ppm		180ppm		500ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
消化管	胃粘膜リンパ組織過形成	1	2	2	3	0	1	2	2	2	2
	胃粘膜リンパ様細胞集簇	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1
	結腸粘膜下にリンパ組織過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃底部に突出層	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸パイエル氏板の増殖	0	1	1	2	1	2	1	2	1	2
	小腸内困虫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸粘膜に形質細胞集簇	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	小腸のリーベルキューン陰窩	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0
	小腸内線虫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	小腸粘膜円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

※有意差検定は未実施

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

3) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

のラットを用いた繁殖試験

(資料 No. T-30)

試験機関:

報告書作成年: 1970 年

検体純度:

供試動物: Long-Evans 系ラット、投与開始時 21 日齢、1 群雄 10 匹、雌 20 匹

投与期間: P 世代; 投与開始から F₁b 離乳時まで

F₁ 世代; 離乳時から F₂b 離乳時まで

F₂ 世代; 離乳時から F₃b 離乳時まで

投与方法: 検体をアセトン溶解し、基礎飼料に 60、100 及び 180ppm の濃度で混入し、自由に摂食させた。対照群には基礎飼料のみを与えた。投与飼料は毎週 1 回調製した。

方法及び試験項目: 概要を下記の表にまとめた。

一般状態及び死亡率;

全動物について全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

繁殖性に関する指標;

交配、妊娠、出産、生後 5 日及び 21 日の生存児の観察にもとづき、次の指標を算出した。

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児出産の母動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{生育率} = \frac{\text{5日の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率} = \frac{\text{21日の離乳児数}}{\text{5日の生存児数}} \times 100$$

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

体重；

親動物（P、F₁b、F₂b）の屠殺時、離乳時の児動物（F₁a、F₁b、F₂a、F₂b、F₃a、F₃b）の体重を測定した。

臓器重量；

F₃b 離乳児（対照群と 180ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 と 100ppm 投与群は雌雄各 5 匹）の脳、肝臓及び腎臓の重量を測定し、体重比を算出した。

肉眼的病理検査；

親動物（P、F₁b、F₂b）の屠殺時全例及び F₃b の離乳児（対照群と 180ppm 投与群雌雄各 10 匹、60 と 100ppm 投与群雌雄各 5 匹）について剖検した。

病理組織学的検査；

F₃b の剖検を実施した離乳児の脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣について病理標本作製し、鏡検した。

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

世代	期 間 (日間)	作 業 手 順	試 験 項 目
P	生育 (79日)	離乳児に投与開始 雌雄1対1で交配 各雌交配期間 2 週間として、その間必要により雄を1回交代	妊娠率の測定
	交配 (14日)		
	妊娠 (21日)		
P	出産	F _{1a}	新生児数の測定
	哺育 (21日)	出産後5日に10匹に調整	生後5日の生存児数
	離乳	離乳後(21日)屠殺、破棄	生後21日の生存児数、体重の測定
P	生育 (10日)	} P世代に準ずる	} F _{1a} に準ずる
	交配 (14日)		
	妊娠 (21日)		
P	出産	F _{1b}	21日の生存児数、体重の測定
	哺育 (21日)	継代用として各群雌20匹雄10匹を選び他は屠殺、破棄 P親動物屠殺	
	離乳		
F ₁	生育 (79日)		} P世代に準ずる
	交配 (14日)		
	妊娠 (21日)		
F ₁	出産	F _{2a}	} P世代に準ずる
	哺育 (21日)	} P世代に準ずる	
	離乳		
F ₁	生育 (10日)		} P世代に準ずる
	交配 (14日)		
	妊娠 (21日)		
F ₁	出産	F _{2b}	} P世代に準ずる
	哺育 (21日)	} P世代に準ずる	
	離乳		
F ₂	生育 (79日)		} F ₁ 世代に準ずる
	交配 (14日)		
	妊娠 (21日)		
F ₂	出産	F _{3a}	} F ₁ 世代に準ずる
	哺育 (21日)	} F ₁ 世代に準ずる	
	離乳		
F ₂	生育 (10日)		} F ₁ 世代に準ずる
	交配 (14日)		
	妊娠 (21日)		
F ₂	出産	F _{3b}	} F ₁ 世代に準ずる
	哺育 (21日)	} F ₁ 世代に準ずる	
	離乳		
F ₃	離乳		

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

結 果：

世 代		親：P 児：F ₁				親：F ₁ 児：F ₂				親：F ₂ 児：F ₃				
投 与 量 (p p m)		対照	60	100	180	対照	60	100	180	対照	60	100	180	
動 物 数	♂	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	♀	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
親	一般状態 (♂♀共)		異常なし											
	死亡率 (%) (♂♀共)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	屠殺時平均 体重 (g)	♂	488	499	488	481	488	499	465	461	490	487	456	460
♀		339	328	331	319	339	317	323	320	325	322	309	305*	
動 物	肉眼的病理所見 (♂♀共)		検体投与による変化なし											
	妊娠率 (%)	Fa	85	90	100	100	90	95	100	95	95	100	100	100
		Fb	100	90	90	100	90	100	100	100	95	100	95	100
	出産率 (%)	Fa	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		Fb	100	100	100	100	100	100	100	100	10	100	100	100
児 動 物	平均新生児数 (1腹)	Fa	10.5	9.9	10.6	9.3	8.8	9.5	8.7	9.6	9.1	11.2*	10.6	10.8*
		Fb	10.6	12.2	11.0	11.3	9.4	10.2	10.0	10.4	9.8	11.2	10.5	10.2
	生育率 (%)	Fa	96.6	95.5	89.6*	96.8	94.9	98.3	96.0	94.5	95.3	97.8	97.2	90.2
		Fb	92.5	90.4	91.4	96.7	94.7	98.5*	97.0	89.9	95.7	97.3	95.5	86.2*
	哺育率 (%)	Fa	73.6	74.7	83.3*	66.9	96.5	96.4	96.8	98.2	86.8	82.4	84.0	89.9
		Fb	63.6	70.9	63.8	73.7*	96.7	95.1	98.9	95.7	93.3	90.2	86.3*	94.0
	21日平均 生存率 (%)	Fa	72.3	74.2	76.1	69.1	90.8	94.7	95.1	95.0	80.0	80.5	80.3	82.6
		Fb	63.6	68.8	60.7	75.0	89.5	94.4	97.7	86.5	85.4	89.8	93.9	84.0
	離乳時平均 児体重 (g)	Fa	38.7	38.0	37.9	41.0	34.4	32.6	32.8	32.7	35.0	32.9	34.4	30.9*
		Fb	38.9	33.4*	35.1	33.1*	38.6	35.5	36.7	36.8	36.1	33.8	35.3	31.1**
	一般状態		F ₁ bの少数例 (4腹) に過度の興奮性がみられた以外は異常なし											
	肉眼的病理所見 (F ₃ b)		検体投与による変化はなし											
臓器 体重 (F ₃ b 離乳時)	脳	♂	絶対 (g)	1.22	1.25	1.25	1.23							
			相対 (%)	3.50	3.57	3.53	3.53							
		♀	絶対 (g)	1.20	1.21	1.20	1.18							
			相対 (%)	3.51	3.46	3.44	3.42							
	肝臓	♂	絶対 (g)	1.42	1.55	1.53	1.56							
			相対 (%)	4.05	4.44	4.33	4.46*							
		♀	絶対 (g)	1.46	1.61	1.62	1.62							
			相対 (%)	4.24	4.60	4.62*	4.65**							
	腎臓	♂	絶対 (g)	0.434	0.457	0.475	0.450							
			相対 (%)	1.24	1.31	1.34	1.28							
		♀	絶対 (g)	0.435	0.470	0.467	0.487							
			相対 (%)	1.26	1.34	1.33	1.41**							
病理組織学的検査 (F ₃ b)		検体投与による変化なし												

注 * : P<0.05 ** : P<0.01 有意差のあるもの

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

親動物；

屠殺時 F₂b 雌で平均体重は対照群より有意に少なかった以外は全群同等であった。

一般状態、生死、剖検所見など検体による影響はみられなかった。

交配能、繁殖能については各世代、各交配で一定した変化はなく、検体による影響はみられなかった。

児動物；

一般状態としては 180ppm 投与群の F₁b の少数例に過度の興奮性がみられた。

出産後離乳までの生存率は全群同等であった。

成育率、哺育率は統計学的に有意の低下がみられるものもあったが、投与量との関連はなく、各世代及び各交配で一定の変化はみられなかったことより検体による影響はみられなかったと考えられる。

離乳時の平均体重は 180ppm 投与群の F₁b、F₃a、F₃b で有意に低下した。

F₃b の離乳時の剖検及び病理組織学的検査では検査による影響はみられなかった。F₃b の離乳児の肝比重量が 100ppm 投与群雌、180ppm 投与群雌雄にみとめられた。

以上の結果から、ラットを用いた の飼料中混入投与による三世代の繁殖試験において、親動物の 180 ppm 投与群 F₂b 雌で体重の減少がみられ、児動物の 180 ppm 投与群で体重の減少、100 ppm 投与群雌、180 ppm 投与群雌雄で肝重量の増加、180 ppm 投与群の少数児動物に過度の興奮性がみとめられたが、繁殖能に対して何等影響はみられなかった。

したがって、本試験における の最大無作用量は 60 ppm と判断される。

申請者注) 無毒性量は親動物に対しては体重増加抑制のみられなかった 100ppm、児動物に対しては有意な肝重量の増加がみられなかった 60ppm と判断される。

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

4) ウサギを用いた

の催奇形性試験

(資料 No. T-31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: ニュージーランド白色種のウサギ、体重: 交配時 3.10~4.14 kg
1 群交配雌 16 匹

試験期間: 13 日間 (投与期間: 1986 年 3 月 28 日~4 月 9 日)

投与方法: 検体を 1.0% (w/v) トラガカントゴム溶液に懸濁し、0、10、30 及び 90 mg/kg の用量を 2 mL/kg の容量で、妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間にわたって毎日 1 回強制経口投与した。交尾を確認した日を妊娠 0 日とし、投与期間中に流産などの理由により屠殺した動物を除いて、妊娠 28 日に生存動物を屠殺した。
対照群には、1.0%トラガカントゴム溶液のみを同様に投与した。

投与量は、妊娠ウサギを用いた 2 つの用量設定試験の結果に基づいて選定した。

試験項目:

母動物:

一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠の 0、7、13、19、23 及び 28 日に測定した。摂餌量は、妊娠中に 5 回にわたって 1 週間分として測定した。途中死亡動物については、剖検して体調不良の原因の解明及び妊娠状態を調査し、妊娠 28 日まで生存していた動物は屠殺して、帝王切開により胎児を取り出した。母動物の臓器の肉眼的検査を行い、妊娠状態、黄体数、生存及び死亡胎児数、子宮内の着床位置及び数、早期及び後期子宮内死亡数について測定した。

生存胎児:

生存胎児を屠殺し、性別、体重、外表異常及び内臓異常について検査した。その後、胎児を 70%変性アルコールに固定して、脳について肉眼的検査を行い、アリザリンレッド法を用いて染色して、骨格異常を検査した。胎児の異常は、稀にみられる及び/または致死的な重大なもの、正常な状態から逸脱したマイナーなもの並びに骨化遅延その他の変異として分類した。

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

結 果： 試験結果の概要を次頁以降の表に示した。

①母動物（投与期間中に屠殺した動物についての状況を以下に示す。）

死 亡；

90 mg/kg/日投与群の死亡（屠殺した）は、投与期間中にこれらの動物の大部分において、流産、体重損失、消瘦した外観及び摂餌量の低下がみられたことによるものであり、投与に関連したものと考えられたが、剖検では一貫性のある肉眼的変化はみられなかった。

10 及び 30 mg/kg/日投与群の死亡については、検体との関連性を完全に排除することはできないが、同様の死亡が対照群にも発現したことから、検体投与には関連しないものと考えられた。

投与量 (mg/kg/日)	匹数	屠殺時期	屠殺の理由
0	2	妊娠 20、24 日	健康状態の悪化 及び流産
10	1	妊娠 23 日	流産
30	2	妊娠 12、14 日	健康状態の悪化
90	5	妊娠 19、21、22 日	3 匹：流産、 2 匹：健康状態の悪化

一般状態；

90 mg/kg/日投与群の雌の大部分には消瘦した外観及び被毛の汚れがみられ、これらの所見は妊娠 19 日の投与終了後も持続していた。10 及び 30 mg/kg/日投与群雌の一般状態は、対照群とほぼ同じであった。

体重及び摂餌量；

90 mg/kg/日投与群では群平均体重の減少が妊娠初期にみられた。生存していた 11 匹中の 9 匹には妊娠の 7～13 日に体重減少がみられ、摂餌量も顕著に低下した（摂餌量は、投与終了後に幾らか回復した）。これらの動物の体重増加量は、投与終了時点まで低下したままであった。

10 及び 30 mg/kg/日投与群の動物の体重増加量及び摂餌量は、対照群とほぼ同等であり、投与の影響を受けていなかった。

剖 検；

妊娠 28 日の剖検では、投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

受 胎 率；

全群において良好で、各群の 16 匹の雌のうち少なくとも 15 匹が妊娠した（93.8～100%）。

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

帝王切開時の観察結果；

平均黄体数、着床数及び着床前損失の程度には、群間で差がみられたが、用量に関連した傾向は明らかではなかった。これらのパラメーターの値は、バックグラウンドの対照群に予測された範囲に近似していた。着床後損失及び同腹子のサイズは、投与による影響を受けていなかった。

②生存胎児

90 mg/kg/日投与群では、統計学的に有意ではない ($p > 0.05$) が胎児の平均体重が僅かに少なめであった。10 及び 30 mg/kg/日投与群の値は、対照群の値と近似していた。

重度の奇形を有する胎児の全体的な発生頻度は、投与による影響を受けていなかった。10 mg/kg/日投与群に奇形を有する胎児の匹数の増加がみられたが、これらの所見は高用量レベルではみられなかった。下表に、これらの重度の欠陥の種類及びその匹数を示す。

欠 陥	投与量 (mg/kg/日)			
	0	10	30	90
癒合及び無発生を含む椎骨の多数の欠陥	1	1	1	1
第 1 と第 2 腰椎椎弓間の過剰の骨化部位	1			
猿頭症、片側性の関節拘縮症及び椎骨の欠陥を含む多数の欠陥		1		
片側性の関節拘縮症		1		
癒合肋骨		2		
分岐肋骨		2		
右側第 12 肋骨の欠損		1		
過剰肋骨			1	
左側第 12 肋骨の欠損、分岐肋骨				1

マイナーな外表及び内臓の欠陥並びに変異の全般的な種類及び発現頻度には、群間で幾らか差がみられたが、投与に関連した一貫性のある傾向は明らかではなかった。骨化についてのパラメーターは、バックグラウンドの対照群とほぼ同等であり、投与による悪影響はないと考えられた。

90 mg/kg/日の用量での検体の投与は、流産または健康状態の悪化の後の母動物の死亡（屠殺した）、体重減少及び摂餌量の低下により特徴付けされるように、母動物に対する毒性作用に関連していた。この用量における胎児に対する影響は軽度であり、検体の催奇形性を示しているものとは考えられなかった。

以上の結果より、を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児動物における無作用量は 30 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 90 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

母動物；

投与量 (mg/kg/日)		0	10	30	90
動物数		16	16	16	16
妊娠動物数		16	16	16	15
28日以前に死亡/屠殺した動物数		2	1	2	5
胎児の損失がみられた匹数		0	0	0	0
生存胎児を有する匹数		14	15	14	11
群平均体重 (kg)	妊娠 0 日	3.60	3.55	3.57	3.66
	妊娠 7 日	3.74	3.65	3.73	3.80
	妊娠 13 日	3.86	3.81	3.83	3.67
	妊娠 19 日	4.02	3.95	4.01	3.72
	妊娠 23 日	4.09	4.01	4.06	3.92
	妊娠 28 日	4.17	4.04	4.11	3.99
体重変化 (0~28 日) (%)		15.8	13.8	15.1	9.0
平均日間摂餌量	0~7 日	184	183	190	190
	7~13 日	189	200	192	↓94
	13~19 日	196	199	198	↓102
	19~23 日	177	181	186	203
	23~28 日	136	125	123	190
剖検所見		投与に関連した変化はみられなかった			
着床所見 (雌当りの平均)	黄体数	10.9	9.7	10.1	10.3
	着床数	10.4	9.0	8.4	9.5
	生存胎児匹数	8.6	8.3	7.9	8.6
	着床前損失%	4.6	7.5	16.3	8.0
	着床後損失%	16.6	7.4	6.8	8.7
	着床率%	83.4	92.6	93.2	91.3

t 検定、Monte-Carlo シミュレーション、Fisher の two-sum 無作為化検定

↑↓ : p<0.001 ↓↑ : p<0.05

※90mg 投与群の体重変化 (7~19 日) は p<0.001

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

胎児動物；

投与量 (mg/kg/日)			0	10	30	90
体重			36.0	36.4	36.8	33.9
性比 (雄/雌)			1/0.95	1/1.16	1/0.75	1/0.79
検査した匹数			121	125	110	95
外表及び 内臓検査	重度な欠陥	匹 数	0	2	0	0
		%	0.0	1.6	0	0
	マイナーな 欠陥	匹 数	11	16	17	14
		%	9.1	12.8	15.5	14.7
	変 異	匹 数	21	23	11	26
		%	17.4	18.4	10.0	27.4
骨格検査	重度な欠陥	匹 数	2	7	2	2
		%	1.7	5.6	1.8	2.1
	マイナーな 欠陥	匹 数	34	43	44	37
		%	28.1	34.4	40.0	38.9
	変 異	匹 数	101	101	91	78
		%	83.5	80.8	82.7	82.1

t 検定、Monte-Carlo シミュレーション、Fisher の two-sum 無作為化検定

↑↓ : p<0.001 ↑ ↓ : p<0.05

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

(2) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原生

①

の細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料 No. T-32)

試験機関:

報告書作成年: 1977年

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)及びトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (WP2 hcr 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。
検体を溶解させるため DMSO を用いた。5000µg/plate を最高投与量とした。

試験結果: 数値は 2 回の実験の平均値

薬物	濃度 (µg/プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)		-	13	22	102	10	15	28
	1	-	18	32	96	8	22	21
	10	-	17	29	90	8	15	20
	50	-	16	20	93	5	16	22
	100	-	14	20	86	8	14	14
	500	-	16	26	88	9	22	17
	1000	-	13	25	82	10	13	19
	5000	-	19	42	95	6	18	29
対照 (DMSO)		+	25	13	95	7	20	33
	1	+	19	20	93	9	15	28
	10	+	20	11	82	11	14	28
	50	+	17	14	97	9	11	26
	100	+	22	11	96	11	24	29
	500	+	19	11	65	9	17	21
	1000	+	18	16	94	7	22	26
	5000	+	22	17	93	11	16	23
2-aminoanthracene	20	+	593	433	1800	247	2000	2200
陽性対照	名称濃度		AF-2 0.1	β-PL 50	AF-2 0.1	9-AA 100	2-NF 50	AF-2 0.1
		-	883	1148	1546	674	1488	527

AF-2: [2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

9-AA: 9-amino-acridine

2-NF: 2-nitrofluorene

β-PL: β-propiolactone

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

検体 は代謝活性化を含め最高投与量である 5000 μ g/plate の濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridine、2-nitrofluorene は顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

また、2-aminoanthracene は S-9 Mix を加えることにより活性化され復帰変異を誘起した。

以上の結果より、検体 は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

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

②

の細菌を用いた宿主経由復帰変異性試験

(資料 T-32)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス、7週齢、体重 35.2 ± 1.1 g、1群5~6匹

試験方法：検体は体重10g当たり0.2mlの割合で胃ゾンデにより経口投与、24時間後に2回目の経口投与。その直後に、ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (C46株) 2mLをマウス腹腔内に注入。3時間後にマウスを屠殺し、腹腔内菌液を回収し、培養後、復帰変異コロニー数及び生存菌数を計数した。また、C46株を用いて in vitro における復帰変異試験を行った。

試験結果：

群	総投与量 mg / kg	復帰変異菌数 / mL	生存菌数 × 10^{-6} / mL	復帰変異菌数 / 10^8 生存菌数	平均値 ± S. D.
対照 1% tween 80		25.0	60.7	0.41	0.38 ± 0.11
		15.0	56.3	0.27	
		18.3	66.1	0.28	
		25.8	61.6	0.42	
		16.7	50.9	0.33	
		22.5	41.0	0.55	
	20×2	28.3	59.7	0.47	0.33 ± 0.11
	20×2	10.8	44.7	0.24	
	20×2	14.2	54.3	0.26	
	20×2	15.0	58.3	0.26	
	20×2	13.3	49.9	0.27	
	20×2	21.7	48.1	0.45	
	100×2	16.7	30.7	0.54	0.31 ± 0.14
	100×2	13.3	42.1	0.32	
	100×2	11.7	54.2	0.22	
	100×2	10.0	50.0	0.20	
	100×2	13.3	47.8	0.28	
陽性対照 DMN	50×1	4520	52.6	86	$122 \pm 54^{**}$
	50×1	7137	50.3	142	
	50×1	4203	47.9	88	
	50×1	5137	63.0	81	
	50×1	11437	51.8	221	
	50×1	7793	68.1	114	

** $P < 0.01$

DMN : dimethylnitrosamine

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

Salmonella typhimurium (C46 株) の復帰変異試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 / プレート
—	0	2
		3
	1	1
		5
	10	0
		4
	50	1
		3
	100	1
		1
	500	2
		2
1000	2	
	2	
5000	2	
	3	
β -Propiolactone	1000	59
		58

検体 は 100mg 2 回/kg の投与による宿主マウス経由試験においても、復帰変異菌数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた DMN (dimethyl nitrosamine) 投与群では、明らかな復帰変異菌数の増加を示した。

サルモネラ菌 C46 株を用いた *in vitro* 試験でも最高投与量である 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、検体 は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

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

2) DNA 損傷誘発性

の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No. T-32)

試験機関:

報告書作成年: 1977 年

検体純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。最高投与量を 2000 μ g/disk とした。

試験結果:

薬物	濃度 (μ g/disk)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)	0	0	0	0
	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
Kanamycin	10	5	4	1
Mitomycin C	0.1	11	2	9

検体投与群では最高投与量 (2000 μ g/disk) においても両株にまったく成育阻止を認めなかった。

一方、陰性対照として用いた Kanamycin では両株に同程度の生育阻止帯を示し、陽性対照として用いた Mitomycin C では組換修復機構保持株 (H-17) に比べ修復機構欠損株 (M-45) に著名な成育阻止帯を生じた。

以上の結果より、本検体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

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

3) のマウスの骨髄細胞を用いた小核試験
(資料 No. T-33)
試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：1993 年

検体純度：

供試動物： Swiss 系マウス、OF-1 (SPF 品質)、約 7 週齢
体重 雌 23~29g、雄 34~41g、一群雌雄各 5 匹

試験方法： 検体をコーンオイル中に懸濁して、用量 250 mg/kg (用量設定試験の結果に基づいて判定した最大耐容用量) を、挿管により単回経口投与 (10 mL/kg) した。溶媒 (コーンオイル) のみの対照群 (3 反復)、検体投与群 (3 反復) 及び陽性対照群 (シクロホスファミド 50 mg/kg、1 反復) を設けた。検体及び溶媒の強制投与後 24、48 時間及び 72 時間 (陽性対照群は、投与後 48 時間) に、各 5 匹を屠殺して大腿骨を採取した。それぞれの大腿骨から骨髄細胞を抽出し、スライド上に塗抹して標本を作製した。固定後ライト染色液で染色して検鏡した。

動物ごとに 1000 個の多染性赤血球を観察して、小核を有する多染性赤血球数をカウントし、また正染性赤血球数もカウントした。

結 果： 小核出現頻度の結果を、次頁の表に示した。

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

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

結 論： 本条件下の小核試験において、検体は変異原性ではないと結論される。

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

性別	試験群	用量 (mg/kg)	試料採取 時期 (時間)	多染性赤血球 1000 個当りの 小核を有する細胞数 (平均±標準偏差) ^a	多染性赤血球/ 正染性赤血球の比率 (平均±標準偏差)
雄	溶媒 ^b	—	24	0.4 ± 0.5	1.01 ± 0.05
			48	0.8 ± 0.8	0.96 ± 0.07
			72	1.0 ± 1.0	0.97 ± 0.07
	検体	250	24	1.0 ± 0.7	1.01 ± 0.05
			48	0.2 ± 0.4	0.89 ± 0.08
			72	0.0 ± 0.0	0.97 ± 0.10
陽性対照 ^c	50	48	16.8 ± 5.2*	0.32 ± 0.08	
雌	溶媒 ^b	—	24	0.2 ± 0.4	1.01 ± 0.05
			48	0.4 ± 0.9	1.03 ± 0.05
			72	0.2 ± 0.4	1.05 ± 0.06
	検体	250	24	0.6 ± 0.5	1.00 ± 0.06
			48	0.4 ± 0.5	1.04 ± 0.05
			72	0.2 ± 0.4	0.96 ± 0.09
陽性対照 ^c	50	48	8.8 ± 2.6*	0.60 ± 0.20	

^a 投与群当り動物 5 匹

^b コーンオイル

^c シクロホスファミド

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

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

4) ラット初代培養肝細胞を用いた
不定期DNA合成 (UDS) 試験

の

(資料 No. T-34)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度:

試験系: Wistar 系雄ラット (8~10 週令) 由来の初代培養肝細胞

試験方法: 検体並びに陽性対照の 4-ニトロキノリン-N-オキシド (4-NQO、代謝活性化系の非存在下) 及び 7,12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA、代謝活性化系の存在下) は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。無処理ラットから麻醉下で肝臓を摘出し、Hank の緩衝塩溶液 (HBSS)、続いて塩化カルシウムを補充したコラゲナーゼ/HBSS を用いて灌流した。その後常法により、肝細胞の懸濁液を調製した。

用量設定:

0.1~1000 µg/mL の範囲で実施した用量設定のための細胞毒性試験の結果に基づいて、独立して反復した 2 つの DNA 修復試験において、1、3、10、33、100、333 及び 1000 µg/mL の用量 (UDS の採点での最低用量: 3 µg/mL) を用いることとした。

不定期 DNA 合成試験:

カバースリップ上に肝細胞を播種した約 2 時間後に、検体を ³H-チミジン (10 µCi/mL) と共に加えた。陽性及び溶媒対照を含めた全ての用量について、3 連で試験した。細胞を、18 時間にわたって暴露した。暴露後の細胞を、HBSS を用いて洗浄しメタノール-酢酸 3:1 (v/v) を用いて固定した。その後、全体的な操作手順をもう 1 回反復した。

オートラジオグラフィーの手順:

細胞を固定した後、カバースリップを顕微鏡用スライド上にマウントした。これらのスライドを、42°C の Ilford K5D エマルジョン中に浸漬し、室温の暗所で 2 時間乾燥した。乾燥後、シリカゲルを敷いた遮光ボックス中に入れ、写真用エマルジョンを 4°C で 7~14 日間にわたって感光させた。エマルジョンを、15°C の Kodak D19 現像液中で 4 分間現像し、Milli-RO 水中で洗浄した後、Kodak 定着液中で 5 分間定着させた。スライドを、水道水を流しながら洗浄した後、細胞をヘマトキシリン/エオシンを用いて染色した。

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

採 点；

検査前に、全てのスライドを無作為にコード化した。全てのカバースリップ上の細胞 50 個について、核上粒子数を計数して平均及び標準偏差を計算した。核上粒子計数値を、隣接する細胞質上の粒子計数値と比較した。核と同サイズの隣接する細胞質中の粒子計数値を、核上粒子計数値から差し引いて、各細胞について補正した核上粒子計数値を求めた。細胞質のバックグラウンドについて、平均的な核のサイズの面積当りの粒子計数値を記録した。

試験結果の受け入れ基準；

この試験は、以下の基準に適合している場合には妥当であるとした。

- ① バックグラウンド粒子計数値が、平均的な核のサイズの面積当り 20 個以下であること。
- ② 陽性対照物質は、粒子数に顕著な増加を発現すること。
- ③ 選定した用量範囲には、毒性についての予備的な用量設定試験により明らかになった毒性発現濃度が含まれていること。または 5 mg/mL までその範囲が広がられているか、または溶解限度までその範囲が広がられていること。

結 果：不定期 DNA 合成試験の結果を、次頁以降に示した。

核または細胞質当りの粒子数の増加は、検出されなかった。また、検体のいずれの濃度においても、補正した核上粒子計数値の増加はみられなかった。

陽性対照物質 4NQO 及び DMBA は、核当りの粒子数に顕著な (44~146 倍) 増加を示した。採点したカバースリップ中では、平均的な核のサイズの細胞質当りの粒子数は 20 個未満であった。従って、試験条件は適切であり、代謝活性化系が適切に機能したと結論できる。

以上の結果から、はラット肝細胞の初代培養株を用
いた不定期 DNA 合成試験において、陰性と判断される。

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

1 回目の試験

試験群		核上粒子 計数値 ^a	細胞質上粒子 計数値 ^a	補正した核上 粒子計数値	3つの 群の平均	生存率 ^d (%)	
溶媒対照 (DMSO)		15 ± 6	15 ± 3	0 ± 5	2	100	
		11 ± 5	10 ± 5	2 ± 3			
		11 ± 6	8 ± 4	3 ± 3			
	3	3 ± 3	2 ± 3	1 ± 2	1	89	
		9 ± 3	8 ± 4	1 ± 3			
		10 ± 5	8 ± 4	2 ± 4			
	10	11 ± 5	7 ± 4	4 ± 4	2	78	
		12 ± 4	11 ± 4	1 ± 3			
検体 μg/mL	33	7 ± 5	6 ± 5	2 ± 3	1	88	
		9 ± 4	8 ± 3	1 ± 3			
		8 ± 4	6 ± 3	2 ± 4			
		10 ± 5 ^b	9 ± 3 ^b	1 ± 3			
	100	10 ± 5	11 ± 4	-1 ± 4	1	91	
		12 ± 4	11 ± 3	2 ± 4			
		9 ± 5	7 ± 4	3 ± 3			
	333	9 ± 3	8 ± 3	1 ± 3	1	57	
		9 ± 6	7 ± 5	2 ± 4			
		11 ± 5	9 ± 4	1 ± 4			
	1000 ^c	4 ± 3	4 ± 2	0 ± 2	0	61	
		4 ± 2	5 ± 2	0 ± 2			
		5 ± 6	6 ± 4	0 ± 3			
	陽性対照 4-NQO 10 μM		57 ± 33	12 ± 4	45 ± 31	44	75
			52 ± 28	11 ± 4	41 ± 26		
55 ± 31			9 ± 5	46 ± 30			
陽性対照 DMBA 50 μM		73 ± 29	12 ± 5	62 ± 27	47	50	
		46 ± 23	10 ± 4	36 ± 21			
		54 ± 35	13 ± 4	42 ± 34			

^a 各カバースリップについて、50個の細胞を採点した。

^b 37個の細胞を採点した。

^c 培地中に、検体の僅かな沈殿生成がみられた。

^d 2連の平均

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

DMBA : 7,12-ジメチルベンゾアントラセン

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

2回目の試験

試験群		核上粒子 計数値 ^a	細胞質上粒子 計数値 ^a	補正した核上 粒子計数値	3つの 群の平均	生存率 ^c (%)
溶媒対照 (DMSO)		3 ± 2	7 ± 2	-4 ± 3	-5	100
		3 ± 2	8 ± 2	-5 ± 2		
		3 ± 2	8 ± 2	-5 ± 2		
検体 μg/mL	3	3 ± 2	9 ± 2	-6 ± 2	-5	83
		3 ± 2	8 ± 2	-5 ± 2		
		4 ± 2	9 ± 2	-5 ± 2		
	10	3 ± 2	9 ± 2	-6 ± 2	-7	93
		3 ± 2	10 ± 2	-8 ± 2		
		3 ± 2	10 ± 2	-6 ± 3		
	33	3 ± 2	7 ± 2	-4 ± 3	-5	82
		3 ± 2	8 ± 2	-6 ± 2		
		3 ± 2	8 ± 1	-6 ± 2		
	100	4 ± 2	8 ± 3	-5 ± 2	-6	98
		3 ± 2	9 ± 2	-6 ± 2		
		3 ± 2	9 ± 2	-7 ± 2		
	333	3 ± 2	9 ± 2	-6 ± 2	-6	87
		3 ± 2	8 ± 2	-5 ± 2		
		3 ± 2	8 ± 2	-6 ± 2		
	1000 ^b	3 ± 2	9 ± 2	-6 ± 2	-6	80
		3 ± 2	8 ± 2	-5 ± 2		
		3 ± 2	11 ± 2	-8 ± 3		
陽性対照 4-NQO 10 μM		155 ± 34	14 ± 2	141 ± 33	143	97
		161 ± 31	15 ± 2	145 ± 30		
		158 ± 38	16 ± 3	143 ± 36		
陽性対照 DMBA 50 μM		159 ± 55	14 ± 3	145 ± 52	146	93
		169 ± 35	15 ± 3	154 ± 33		
		152 ± 55	12 ± 3	140 ± 53		

^a 各カバースリップについて、50個の細胞を採点した。

^b 培地中に、検体の僅かな沈殿生成がみられた。

^c 2連の平均

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

DMBA : 7,12-ジメチルベンゾアントラセン

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

3. 製剤

粒 剤

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-35)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体純度: 6.7%粒剤

【組成】: DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物: Wistar系SPFラット

体重 雄 200~225g、雌 170~185g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 検体をトラガントゴム1%溶液に懸濁させ、20mL/kgを胃管法で投与した。

(絶食期間 投与前16時間~投与後6時間)

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全動物をエーテル吸入によって屠殺し肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

動物種	SPF-Wistar系ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 5000 ♀ 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ >5000 ♀ >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	(発現) 投与後0~0.5時間 (消失) 投与後6時間
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	♂ >5000 ♀ >5000

中毒症状としては、無欲状態、警戒心の減退、驚愕反応とそれに伴う運動行動、立毛、眼瞼下垂及び流涙などの徴候が観察されたが6時間以内に回復した。剖検所見では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及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. T-36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体純度：6.7%粒剤

【組成】：DBN原体

鉱物質微粉等

供試動物：CR1；CD-1 (ICR) 系マウス、7～8 週令

投与時体重範囲 雄 28～35g、雌 19～24g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体をポリエチレングリコールに溶解して投与した。投与液の粘性が高過ぎるため、2 回に分けて 24 時間以内に強制経口投与した。1 回目の投与前には 1 夜絶食させ、2 回目の投与前には 3 時間絶食させた。ただし、5000mg/kg 投与群だけは 2 回目の投与前にも 1 夜絶食させた。投与液量は、体重 1kg につき、10mL とした。

投与量は、まず 5000mg/kg をマウスに経口投与し、その後の死亡状況を参考にして設定した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日の投与前と 8 日及び 15 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。LD₅₀ は Maximum likelihood 法を用いて算出した。

試験結果：

動物種	Cr1:CD-1 (ICR)系マウス
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 4000、4400、5000、5800、7500 ♀ 4000、4400、5000、5800、7500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 7249 (算出不可) ♀ 12781 (算出不可)
死亡開始時間 及び終了時間	♂ 1日～8日 ♀ 2日～2日
症状発現時間 及び消失時間	♂ 投与直後～10日 ♀ 投与直後～6日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂ 4400 ♀ 4400

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

中毒症状としては、投与1日及び2日の投与後に嗜眠がみられ、1日の投与後には数匹に立毛が、2日の投与後には大部分の動物に立毛がみられた。7500、5800及び5000mg/kg投与群の数匹に、2日または3日に反応の消失がみられた。5000mg/kg投与群の雌1匹でも2日に運動失調が認められた。これらの症状は11日には消失した。

試験期間中の体重推移には異常がみられなかった。

死亡例の剖検では5000mg/kg投与群で腺胃の出血、膀胱腫大、膀胱壁の出血などがみられ、5800mg/kg及び7500mg/kg投与群各1例で、肺の暗赤色化がみられた。生存例の剖検では、4400mg/kg投与群1例に脾臓の腫大がみられた。その他の動物には異常がみられなかった。

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

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. T-37)

試験機関:

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 6.7%粒剤

【組成】: DBN原体
鉍物質微粉等

供試動物: Wistar 系 SPF ラット

体重 雄 180~200g、雌 160~180g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を 1%トラガントゴムで湿らせ、剪毛したラットの皮膚約 25cm²に塗りつけパッチで 24 時間覆った。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物をエーテル吸入によって屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

動物種	SPF-Wistar 系ラット
投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂ 2000 ♀ 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ >2000 ♀ >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	♂ >2000 ♀ >2000

中毒症状は認められなかった。また剖検所見でも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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. T-38)
試験機関：
報告書作成年：1985年

検体純度：6.7%粒剤

【組成】：DBN原体
鉍物質微粉等

供試動物：New Zealand 白色ウサギ、体重 2.1~2.6kg、1 群雄 3 匹

観察期間：3 日間

試験方法：検体 0.5g を 1%トラガント懸濁液で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (6cm²) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は拭きとった。

試験項目：塗布終了後 30~60 分、24、48 及び 72 時間後に、適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無などを観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の通りである。

変 化	塗 布 後 (時間)			
	30~60 分	24	48	72
紅 斑	0	0	0	0
浮 腫	0	0	0	0

表の点数は 3 匹の平均値である。

以上の結果から、DBN6.7%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないものと判断される。

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

② ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. T-39)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: 6.7%粒剤

【組成】: DBN原体
鉍物質微粉等

供試動物: New Zealand 白色ウサギ、体重 2.9~3.2kg、1 群雌 6 匹

観察期間: 3 日間

試験方法: 検体 100mg を左眼結膜嚢内に投与し、検体の消失を防ぐために 1 秒間眼瞼を閉じさせた。

試験項目: 投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を右眼を対照として観察した。観察された刺激性所見からドレイズの方法で評点を算出した。

試験結果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項目 (最高評点)	投与後時間				
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
角膜 (80)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)	
虹彩 (10)	0.8 (0-5)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)	
結膜	発赤 (6)	2.0 (2-2)	2.0 (2-2)	1.7 (0-2)	0.0 (0-0)
	浮腫 (8)	2.0 (2-2)	1.7 (0-2)	0.3 (0-2)	0.0 (0-0)
	分泌物 (6)	0.0 (0-0)	0.3 (0-2)	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)
総合評点 (110)	4.8 (4-9)	4.0 (2-6)	2.0 (0-4)	0.0 (0-0)	

() は観察された個体別評点の範囲を示す

検体投与後 1 時間では 1 例の虹彩及び全例の結膜に軽度な刺激性変化が認められた。虹彩にみられた変化は 24 時間後には消失し、結膜にみられた変化は 72 時間後には消失した。

これらの変化は、Kay 及び Calandra の刺激性物質の分類を適用すると、M1 クラス (弱い刺激性物質) に相当する。

以上の結果から、DBN6.7%粒剤はウサギの眼粘膜に対して極めて軽度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及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

① 20%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. T-40)

試験機関：

報告書作成年：1986年

検体純度：20%粒剤

【組成】DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物：Hartley/Dunkin系白色モルモット、体重平均約370g、1群雌20匹

観察期間：惹起後72時間

試験方法：[Maximisation Test]

感 作；

背部を刈毛し、次の試料を同時に左右2ヶ所にそれぞれ0.05mLずつ皮内注射した。

①フロインドのコンプリートアジュバントと注射用水を等量混合した試料

②注射用水中検体1%w/wの濃度とした試料

③フロインドのコンプリートアジュバントと注射用水の等量混合液中検体1%w/wの濃度とした試料。

次に、注射1週間後同部を再び刈毛して、蒸留水中検体50%w/wの試料を、2×4cmの濾紙に十分しみ込ませて48時間貼布した。

対照群は検体を添加しない以外すべて同様に処理した。

誘 発；

最終感作の2週間後に蒸留水中検体20%及び10% (w/w) の試料約0.2mLを2×2cmの濾紙に十分しみ込ませて24時間貼布した。

試験項目：誘発24、48、72時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察した。

試験結果：供試動物9匹(20匹)の皮膚反応は、対照群より著しかった。残りの動物のそれは、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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

群			動物数	所見	24 時間					48 時間					72 時間					陽性数	陽性率
					所見の程度					所見の程度					所見の程度						
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
試験群	検体 1%	10%	20	発赤	9	8	3	0	0	9	7	3	0	1*	11	5	3	0	0	9	45%
		20%		浮腫	16	3	1	0	0	15	4	1	0	0	13	2	5	0	0		
	FCA			発赤	5	8	7	0	0	7	7	5	0	1*	6	7	6	0	0		
		浮腫		13	6	1	0	0	13	4	3	0	0	11	3	6	0	0			
対照群	FCA	10%	20	発赤	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	—	—
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0		
		20%		発赤	18	2	0	0	0	18	2	0	0	0	19	1	0	0	0		
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0		

*: 壊死

陰性対照群においては、何れの観察時点においても皮膚反応は認められなかった。検体投与群では、パッチ除去 24、48 及び 72 時間後の平均評点は 10% 溶液で 0.95、1.15 及び 1.15 並びに 20% 溶液で 1.5、1.7 及び 1.9 であった。感作陽性率は 10% 溶液で 20~25% 及び 20% 溶液で 35~45% を示していた。

以上の結果から、DBN20% 粒剤は中等度（グレードⅢ）の感作性物質に分類されるものと判断する。

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

水和剤

(1)急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-41)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：50%水和剤

【組成】DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物：SD系ラット、体重 200～300g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーン油に50%w/vの割合で懸濁させ、胃管法により強制経口投与した（絶食期間 投与前夜～投与日）。

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

試験結果：

動物種	SD系ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 2500, 3500, 4500, 5000, 7100 ♀ 2500, 3500, 5000, 7100, 10000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 5420 (4230～6940) ♀ 4630 (3380～6340)
死亡開始時間 及び終了時間	(開始) 投与後 24 時間 (終了) 投与後 7 日
症状発現時間 及び消失時間	(発現) 投与後 4 時間 (消失) 投与後 14 日
最大無作用量 (mg/kg)	♂3500 ♀2500 (死亡例の認められなかった最高投与量)

中毒症状としては、いら立ち、不活発、昏睡状態、下痢、脱水等の徴候が観察された。

解剖所見では特に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及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. T-42)

試験機関:

報告書作成年: 1962年

検体純度: 50%水和剤

【組成】DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物: dd系マウス、体重18~21g、1群雄6匹

試験期間: 7日間観察

試験方法: 検体を水に希釈して胃管法により強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を7日間観察した。

試験結果:

動物種	dd系マウス
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 1500, 2200, 3300, 5000, 7500
LD ₅₀ (mg/kg) 95%信頼限界	雄 2500 (1770~3520)
死亡開始時間 及び終了時間	(開始) 投与後1日 (終了) 投与後2日
症状発現時間 及び消失時間	観察なし
最大無作用量 (mg/kg)	雄 <1500 (最低投与量で6匹中1匹死亡)

中毒症状としては、投与後元気がなくなり、うづくまる。やがて流唾をきたし、数時間毎に痙攣を起こし、ぐったりしたまま死亡する。

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

③ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. T-43)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：50%水和剤

【組成】DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物：New Zealand系アルビノウサギ

体重2000～3000g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：ウサギの背部を剪毛し、検体を塗布しガーゼパッチで24時間覆った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。中途死亡及び試験終了時の全動物の肉眼的病理検査をした。

試験結果：

動物種	New Zealand系アルビノウサギ
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 2000 ♀ 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ >2000 ♀ >2000
死亡開始時間 及び終了時間	♂ 死亡例なし ♀ 投与後8日(1例のみ)
症状発現時間 及び消失時間	(発現) 投与後24時間 (消失) 投与後5日
最大無作用量 (mg/kg)	♂ >2000 (死亡例の認められなかった最高投与量) ♀ : <2000 (最低投与量で5匹中1匹死亡)

中毒症状としてはわずかな紅斑が認められたが、投与後4日には消失した。他には下痢が1例に認められただけであった。肉眼的病理所見では死亡動物に肺出血が認められたが、他には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及び内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. T-44)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年

検体純度: 50%水和剤

【組成】DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物: New Zealand 系白色ウサギ 1群6匹

観察期間: 72時間

試験方法: 検体 0.5g を刈毛した動物の背中の皮膚に適用した。皮膚への接触時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水で拭き取った。

試験項目: 接触時間終了 30~60 分後、及び適用 24、48 及び 72 時間後に、適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無などを観察した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の通りである。

変 化	塗 布 後 (時間)			
	4*	24	48	72
紅 斑 、 痂 皮	1.00	0.17	0	0
浮 腫	0.17	0	0	0
合 計	1.17	0.17	0	0

*4 時間の薬剤の接触後、パッチを取り除き 30~60 分後に観察。

注 1. 6 匹の平均値で示す。

注 2. 採点は Draize の評価方法による。

以上の結果から、DBN水和剤は、ウサギの皮膚に対して弱い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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

② ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. T-45)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：50%水和剤

【組成】DBN原体

鉍物質微粉等

供試動物：New Zealand系白色ウサギ 洗眼群3匹、非洗眼群6匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体を片方の眼に0.1g投与し、3匹は30秒後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

試験項目：投与後1時間、1、2、3、4及び7日後に角膜、紅彩、結膜の刺激性変化を観察した。

試験結果：

項 目		投 与 後 時 間					
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日
洗眼群 (3匹平均)	角膜	0	0	0	0	0	0
	紅彩	0	0	0	0	0	0
	結膜合計*	4.0	4.7	2.0	1.3	0	0
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0	0
	紅彩	0	0	0	0	0	0
	結膜合計*	6.7	2.7	2.0	2.0	2.3	1.0

* 結膜の赤化、浮腫及び分泌に対する採点をそれぞれA, B, Cとした場合
(A+B+C)×2で示した。

角膜及び紅彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。
結膜の刺激性変化は軽度のみられ洗眼群では、非洗眼群に比べて、その持続時間は短縮された。

以上の結果から、DBN水和剤は、ウサギの眼粘膜に対してわず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及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

① 45%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. T-46)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度：45%水和剤

【組成】DBN原体

界面活性剤等

供試動物：Hartley 系モルモット、5 週齢

体重 301～365g、1 群雄 20 匹

試験期間：32 日間

試験方法：[Buehler 法]

用量設定；

感作 I ；

前日に動物の腹側部を 5×5cm の大きさに刈毛し、検体の 50%液を 0.5mL 塗布した 2×2cm のリント布を 6 時間貼付した。一方、陽性対照群には、1%DNCB を 0.5g 適用した。また、陰性対照として精製水 0.5mL、または白色ワセリン 0.5g を適用した。

感作 II ；

感作 I より 7 日後に同様の方法で行った。

感作 III ；

感作 I より 14 日後に同様の方法で行った。

誘 発 ；

感作 III の 14 日後、検体の 2%液、または DNCB 0.1%溶液を各 0.5mL 塗布したリント布を 24 時間閉塞貼付した。

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

試験項目：誘発のための閉塞貼付除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察した。

試験結果：24 時間後の観察において、検体感作群及び検体対照群のいずれも 20 例中 1 例に、まばらな軽い紅斑が認められた。48 時間後では検体感作群及び検体対照群ともに皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性処理群では、24 及び 48 時間後に中等度から強度に至る紅斑が全例に認められた。

体重、一般状態については、試験期間中を通じて、異常は認められなかった。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間		
感 作	惹 起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計				
		0		1	2		3	0	1	2		3			
試験群	50% 検体	2% 検体	20	19	1			1/20	20				0/20	0	0
	蒸留水	2% 検体		19	1			1/20	20				0/20	—	—
対照群	DNCB 1%	DNCB 0.1%	10			8	2	10/10				10	10/10	100	100
	白色 ワセリン	DNCB 0.1%		10				0/10	10				0/10	—	—

以上の結果から、DBN45%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

(1) DBNの代謝分解試験一覧表

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1	動物体内における代謝	ウサギ ラット	強制経口投与 102.0 mg/kg 126.4 mg/kg 強制経口投与 55.8 mg/kg 95.1 mg/kg	<p>投与された DBN は 24 時間以内に、約 80~95%が尿及び糞中に排泄された。</p> <p>尿及び糞の加水分解物から代謝物として</p> <p>及び</p> <p>が確認された。主要代謝物は であり、代謝の主要経路は であつた。親化合物の DBN は糞中からは 10%以下の割合で認められたが、尿中にはほとんど認められなかつた。また、検体投与による抱合体の変化としてウサギの尿中には</p> <p>が増加し、ラットの尿中には が認められた。</p>	(1966)	代 8
M-2	動物体内における代謝	ラット イヌ	強制経口投与 ♂0.8mg/動物 ♀1.3 mg/動物 強制経口投与 0.92mg/動物	<p>ラット及びイヌに投与された DBN は尿及び糞中に 24 時間以内に約 65~75%が、4 日後には約 90%が排泄され、呼気には認められなかつた。</p> <p>尿及び糞中には未変化体の DBN はなく、ほとんどが代謝されており、ラット尿の加水分解物中の主な代謝物は</p> <p>で、その他の代謝物として</p> <p>及び</p> <p>の合計が、 が であつた。また、ラットの加水分解前の尿中の代謝物として遊離の</p> <p>及び</p> <p>の他にそれらの</p> <p>及び</p> <p>または、 が認められた。</p>	(1966)	代 12

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

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3	植物体内における代謝	インゲン 幼苗	10～11.9ppm の濃度の標識化合物溶液に4～5日浸漬	根から吸収された DBN は茎葉に移行し、葉中では4日間で約50%が蒸散し、残った DBN の約70%が代謝された。 葉では根に比べて代謝がさかんに行われている。葉中では吸収された DBN の84%が水酸化され、そのうち14%が遊離の水酸化物であり、 とされる抱合体は52%、植物体ポリマーと抱合して抽出不可能な水酸化物が18%であった。	(1969)	代 16
M-4	植物体内における代謝	イネ及びコムギ 幼苗	1～9ppm の濃度の標識化合物溶液に5～11日浸漬	根から吸収された DBN は茎葉上部に比べ茎葉下部に蓄積される。また、イネ中の DBN 濃度は小麦に比べ高く、総代謝物の濃度は小麦の方が高かったことから小麦はイネに比べ代謝がさかんに行われていると考えられる。小麦で5日間吸収後の代謝物は主としてエタノールに可溶な状態で存在すると考えられ、時間の経過に伴いエタノールに不溶な植物体ポリマーとの抱合体に移行し、主要代謝物はインゲン幼苗と同様に であり、微量の 及び も認められた。	(1970)	代 20
M-5 (GLP)	植物体内における代謝	ぶどう	標識被験物質 2.5g を含む希釈処理液を 6.72kg/ha 相当量散布	土壌に混和処理された DBN は、土壌中において代謝を受けて吸収され、または少量がぶどうの木にそのまま吸収されて代謝を受けた結果として、移行分の大部分が として果実部に存在し、その一部はその後代謝を受けて 及び などを生成するものと推定される。	(1990)	代 23
M-6 (GLP)	植物体内における代謝	りんご	標識被験物質 5.0g を含む希釈処理液を 6.72kg/ha 相当量散布	りんごに処理した場合の主要な代謝物としては が果実部に存在し、その一部はその後代謝を受けて 及び などを生成するものと推定される。	(1990)	代 31
M-7	土壌中における代謝	壇壤土 埴土 砂壤土	圃場条件 9kg/ha a. i.	DBN 粒剤を土壌に処理した場合の DBN の半減期はピートを除き短く、壇壤土及び砂質壇土で1～2週間、埴土で3～4週間であった。また、主要な代謝物は であった。	(1968)	代 39

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

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-8	土壌中における代謝	砂 土	実験室内 2ppm (土壌中)	非殺菌土壌中における代謝物は約99%が で、その他の代謝物がTLC 上から数個認められたが、微量のため同定できなかった。DBN の土壌中の分解は主として微生物によるものであった。	(1970)	代 42
M-9 (GLP)	土壌中における代謝	壤質砂土 埴壤土 シルト質 埴壤土	土壌中 8.1mg/kg となる濃度の試験溶液を土壌表面に滴下処理	主要な代謝物は、 であり、揮発消失を考慮しない場合のDT50値は、 埴 質 砂 土 : 100.5 日 埴 壤 土 : 77.9 日 シルト質埴壤土 : 70.7 日	(2003)	代 44
M-10 (GLP)	土壌中における代謝 (水/底質系中)	Goorven 系 Engelse 系	2.7mg/L 濃度となるように薬剤を添加後、インキュベーション	水層に DBN を添加すると、水と底質層間で急速に分配された。両方の系において、顕著な量の DBN が揮散 (主要なプロセス) によって失われた。この揮散により、水と底質層間での連続的な再分配が起こった。DBN は水及び底質中において 及び に分解した	(2004)	代 51
M-11	土壌吸着性	水田土壌 : 植調土壌 高知土壌 畑土土壌 : 牛久土壌 宮崎土壌	OECD 試験指針 106 吸着/脱着に 準拠	4 土壌いずれも DBN の吸着や分解は認められなかった	(2001)	代 64
M-12 (GLP)	加水分解運命	滅菌緩衝液 (pH5, 7, 9)	22℃で 150 日間 培養	pH5, 7, 9 のいずれにおいても半減期は 150 日以上であった。	(1988 年)	代 66
M-13 (GLP)	水中光分解運命	酢酸緩衝液 リン酸緩衝液 ほう酸緩衝液 湖沼水 (自然水)	1.04mg/L 濃度で 0, 6, 24, 48, 72, 96, 144, 及び 168 時間の光照射	日本の東京 (北緯 35℃) の春の太陽光換算では推定半減期は以下の通りであった。 pH5 ; 6.81 日 pH7 ; 5.39 日 pH9 ; 4.59 日 自然水 ; 2.19 日 主要な代謝物は、 であった。	(2003)	代 68

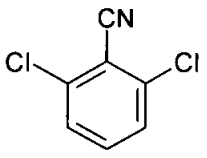
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(2) 代謝物 の代謝分解試験一覧表

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-14	土壌吸着性	水田土壌： 植調土壌 高知土壌 畑土土壌： 牛久土壌 宮崎土壌	OECD 試験指針 106 吸着/脱着に 準拠	の吸着及び分解は認められ ず、低土壌吸着性化合物と判断 された	(2001)	代 78

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

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略号)	化学名 (IUPAC)	構造
A	親化合物	DBN	2,6-ジクロロベンズニトリル	

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

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

< 供試標識化合物一覧 >

以下に DBN の代謝分解試験に用いた標識化合物を示した。

供試標識化合物： [¹⁴C]ジクロベニル

化学名；
分子式；
分子量；
化学構造；

比放射能； 27mCi/g

供試標識化合物： [¹⁴C]ジクロベニル

化学名；
分子式；
分子量；
化学構造；

比放射能； 27mCi/g

供試標識化合物： [¹⁴C]

化学名；
分子式；
分子量；
化学構造；

比放射能； 27mCi/g