

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。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。
- (2) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

### 2. 解毒法及び治療法

ジフルベンズロンには効果的な解毒剤はない。一般の中毒に対する救急処置及び対症治療を行うことで中毒の治療は可能と思われる。

#### 救急処置

- (1) 経口的に摂取した場合、意識がある時は、水を飲ませ指またはスプーンなどでのどの奥を押して吐かせる。吐いた液がきれいになるまでこれを繰り返し行う。意識不明のときは胃洗浄を行い洗浄液が透明になるまで繰り返す。また、飲んでから2～3時間以上経過した場合は下剤として硫酸マグネシウムを与え排泄させる。
- (2) 皮膚に付いた場合は、水や石けんで十分に洗浄する。
- (3) 吸入した時は、新鮮な空気のある場所に移し、衣服をゆるめて呼吸を楽にさせ、水などでうがいさせる。呼吸が不規則になったり、停止したら、人工呼吸を行う。
- (4) 眼に入った時は、流水で十分に洗眼するとともに、できるだけ早く医師の診療を受ける。

#### 治療方法

特異的解毒法はないので、対症療法を行う。

### 3. 製造時、使用時における事故例

1977年から、オランダをはじめ諸外国で製造、使用されており、日本においても1987年より使用されているが、現在に至るまで事故例はない。

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

## Ⅷ. 毒性

### <毒性試験成績一覧表>

#### 1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1	急性毒性 原体 7日間観察	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀:2800,3700,4800, 6200,8100	>8,100	(財)日本環境 衛生センター (1977)	77
	急性毒性 原体 7日間観察	マウス	♂10 ♀10	経口	♂♀:2800,3700,4800, 6200,8100	>8,100		79
	急性毒性 原体 10日間観察	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂♀:1900,2400, 3200,4100,5400	>5,400		77
	急性毒性 原体 (7日間)	マウス	♂10 ♀10	経皮	♂♀:2200,2800, 3700,4800,6200	>6,200		79
T-2	急性毒性 原体(7日間)	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂♀:2500,5000	>5,000	松本歯科大学 (1979)	81
T-1	急性毒性 原体 (7日間)	ラット	♂10 ♀10	皮下	♂♀:1200,1500, 2000,2600,3400	>3,400	(財)日本環境 衛生センター (1977)	77
	急性毒性 原体 (7日間)	マウス	♂10 ♀10	皮下	♂♀:1400,1800, 2400,3100,4000	>4,000		79
T-3	急性毒性 原体 7日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	♂♀:5.0,35 mg/L	>35mg/L	Huntingdon Research Centre (1973)	82
T-4	急性神経毒性							83
T-5 (GLP)	皮膚感作性 原体 Maximization法	モルモット	♂10 ♀10	皮内 注射	感作:10%皮内注射 惹起:10,30%局所	感作性なし	TNO-CIVO (1992)	84
T-6	90日間反復 経口投与毒性 原体	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入	0,10,30,100,300ppm ♂:0,0.78,2.28,8.09, 23.87 ♀:0,0.85,2.48,7.93, 24.90	♂:8.09 ♀:7.93	松本歯科大学 東京歯科大学 (1979)	86
T-7	90日間反復 経口投与毒性 原体	イヌ	♂3 ♀3	飼料 混入	0,10,20,40,160ppm ♂:0,0.41,0.77,1.60, 5.86 ♀:0,0.43,0.92,1.70, 6.68	♂:1.60 ♀:1.70	Huntingdon Research Centre (1974)	90
T-8 (GLP)	28日間反復経口 投与神経毒性 原体	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入	0,100,1000,10000 ppm	10000ppm ♂:881.9 ♀:915.3	化合物安全性 研究所 (2005)	94

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-9	反復経口投与 神経毒性							98
T-10	2年間反復経口 投与毒性試験 原体 24ヶ月	ラット	♂60 ♀60	飼料 混入	0,10,20,40,160 ppm ♂:0.0,35,0.70,1.43, 5.83 ♀:0.0,43,0.88,1.73, 7.05	♂:1.43 ♀:1.73	Huntingdon Research Centre (1977)	99
T-11 (GLP)	1年間反復 経口投与毒性 原体 12ヶ月	イヌ	対照群: ♂♀12 投与群: ♂♀6	強制 経口	♂♀:0,2,10,50,250	♂:2 ♀:2	Inveresk Research Centre (1985)	113
T-12 (GLP)	2年間反復経口 投与毒性/ 発がん性試験 原体 24ヶ月	ラット	♂♀50 (対照 ♂♀100)	飼料 混入	0,156,625,2500, 10000ppm ♂:0,7,00,27,68, 144,54,463,77 ♀:0,9,22,37,98, 154,06,635,31	♂♀とも 最高投与群 で催腫瘍性 なし	Hazleton Laboratories America, Inc (1984)	120
T-13 (GLP)	21ヶ月間反復経口 投与毒性/ 発がん性試験 原体 21ヶ月	マウス	♂♀88 (対照 ♂♀176)	飼料 混入	0,16,80,400,2000, 10000ppm ♂:0,1,24,6,40,32,16, 163,29,832,55 ♀:0,1,44,7,26,35,38, 186,59,958,51	♂:1.24 ♀:1.44 ♂♀とも 最高投与群 で催腫瘍性 なし	Huntingdon Research Centre (1984)	135
T-14	繁殖毒性 原体 (2世代)	ラット	♂20 ♀20	飼料 混入	0,10,20,40,160 ppm	母動物、 児動物: 160ppm(10.1) 最高投与量で も繁殖性に影 響なし	Huntingdon Research Centre (1975)	151
T-15	繁殖毒性 原体 (1世代)	ラット	♂20 ♀20	飼料 混入	0,1000,10000 ppm	児動物: 1000ppm 雄 74 雌 98 最高投与量 でも繁殖性 に影響なし	Huntingdon Research Centre (1978)	158
T-16 (GLP)	繁殖毒性 原体 (2世代)	ラット	♂32 ♀32	飼料 混入	0, 500, 5000, 50000 ppm	500ppm F0 雄 29.5 雌 42.0 F1 雄 31 雌 44.9 最高投与量 でも繁殖性 に影響なし	Huntingdon Research Centre (1995)	165

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。

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 動物	1 群 当たり 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記 載 頁
T-17	催奇形性 原 体	ラット	♀20	強制 経口	0, 1, 2, 4	親動物 4.0 最高投与量 でも催奇形 性なし	Huntingdon Research Centre (1975)	181
T-18 (GLP)	催奇形性 (限度試験) 原 体	ラット	♀24	強制 経口	1000	親動物、児 動物 1000 最高投与量 でも催奇形 性なし	Toxicol Laboratories Limited (1988)	184
T-19	催奇形性 原 体	ウサギ	♀13	強制 経口	0, 1, 2, 4	親動物 4.0 最高投与量 でも催奇形 性なし	Huntingdon Research Centre (1975)	189
T-20 (GLP)	催奇形性 (限度試験) 原 体	ウサギ	♀16	強制 経口	1000	親動物、児 動物 1000 最高投与量 でも催奇形 性なし	Toxicol Laboratories Limited (1988)	192
T-21	変異原性 (復帰突然変異) 原 体	サルモネラ菌:TA98, TA100,TA1535, TA1537,TA1538 大腸菌 WP2 <sub>hcr</sub>		<i>in vitro</i>	0,10,50,100,500, 1000,5000 μg /plate	陰 性	(財)残留農薬 研究所(1978)	196
T-22	変異原性 (復帰突然変異) 原 体	サルモネラ菌:TA98, TA100,TA1535, TA1537		<i>in vitro</i>	0、10、100、1000 μg/plate	陰 性	Western Regional Research Centre(1979)	199
	変異原性 (復帰変異) 23.5%水和剤	サルモネラ菌: TA98, TA100,TA1535, TA1537		<i>in vitro</i>	0、19、186、1860 μg/plate	陰 性		199
T-23 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異) 原 体	サルモネラ菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> ) TA98、TA100、 TA1535、TA1537 及び TA1538		<i>in vitro</i>	8、40、200、1000 μg/plate	陰 性	Duphar B.V. (1990)	201
T-24 (GLP)	変異原性 (染色体異常) 原 体	チャイニーズハムスター 卵巣細胞		<i>in vitro</i>	100,150,200,250 μg/mL	陰 性	Hazleton Biotechnolog- ies Co.(1986)	204
T-25	変異原性 (前進変異) 原 体	マウスリンパ腫 TK+/-細胞		<i>in vitro</i>	0, 1.17, 4.69, 18.75 37.5, 75, 150, 300 μg/mL	陰 性	Western Regional Research Centre(1979)	207
T-26	変異原性 (小核試験) 原 体	マウス	♂5	<i>in vivo</i>	0、15、150、1500	陰 性	Western Regional Research Centre(1979)	210
T-27	変異原性 (DNA修復) 原 体	枯草菌(H-45、H- 17)		<i>in vitro</i>	0、20、100、200、500、 1000、2000 μg /disk	陰 性	(財)残留農薬 研究所(1978)	212

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
T-28 (GLP)	変異原性 (UDS 試験) 原体	ラット肝細胞		<i>in vivo</i>	1, 3, 10, 33, 100, 333 $\mu$ g/mL	陰性	RCC Notox B.V. (1990)	213		
T-29	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般症状 ( <i>In vivo</i> 法)	マウス	♂5	経口	1000, 3000	影響なし	三共株式会社 中央研究所 (1979)	217
			麻酔影響	マウス	♂5	経口	1000 投与 60 分後 チオペンタール 30mg/kg	影響なし		
			抗痙攣	マウス	♂5	経口	1000 投与 60 分後 電撃 1000v・12.5mA	影響なし		
			抗レセルピン	マウス	♂5	経口	1000 投与直後レセルピン 2mg/kg 皮下投与	影響なし		
			鎮痛	マウス	♂5	経口	1000 投与 30 分後酢酸 0.6%腹腔内投与	影響なし		
		呼吸循環器系	イヌ	3	十二指腸	1000 投与後、呼吸 血圧、心拍数、血流	影響なし			
		自律神経系	摘出回腸	ウサギ 摘出回腸	1	注入	$10^{-4}$ g、 $10^{-3}$ g/mL 容器内注入	影響なし		
			鎮痙作用	モルモット 摘出回腸	♀3	注入	$10^{-3}$ g/mL 容器内注 入後の収縮反応	影響なし		
		泌尿器系	マウス	♂5	経口	1000 投与後尿量 Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 排泄	影響なし			
		消化器系	ラット	♂5	十二指腸	胃幽門結紮後十二 指腸内 1000 投与 胃液分泌	影響なし			
		角膜反能	モルモット	♂5	眼結膜囊	1%液 0.1mL 滴下後 眼角膜刺激	影響なし			
		抗浮腫	ラット	♂5	経口	1000 投与後 カラゲニン浮腫抑制	影響なし			

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

## 2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1	急性毒性 23.5%水和剤 (7日間)	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀: 4700,6100,8000, 10400,13500	>13,500	(財)日本環境衛生センター (1977)	225
	急性毒性 23.5%水和剤 (7日間)	マウス	♂10 ♀10	経口	♂♀: 4700,6100,8000, 10400,13500	>13,500		227
	急性毒性 23.5%水和剤 (7日間)	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂♀: 3500,4600,6000, 7700,10100	>10,100		225
	急性毒性 23.5%水和剤 (10日間)	マウス	♂10 ♀10	経皮	♂♀:3600,4700, 6100,8000,10400	>10,400		227
	急性毒性 23.5%水和剤 (7日間)	ラット	♂10 ♀10	皮下	♂♀: 2400,3100,4000, 5200,6700	>6,700		225
	急性毒性 23.5%水和剤 (7日間)	マウス	♂10 ♀10	皮下	♂♀: 2400,3100,4000, 5200,6700	>6,700		227
T-30	急性毒性 50%水和剤 (7日間)	ラット	♂5 ♀5	吸入 6hr 全身暴露	♂♀:0.21,2.71mg/L (実測値)	>2.71mg/L	Huntingdon Research Centre (1972)	229
T-31	皮膚刺激性 23.5%水和剤 (72時間)	ウサギ	♂3 ♀3	塗布	500mg	刺激性なし	Coromandel Indag Research Centre (1981)	231
T-32	眼刺激性 23.5%水和剤 (14日間)	ウサギ	♂3 ♀3	点眼	100mg	軽度の 刺激性		232
T-33	皮膚感作性 23.5%水和剤 (Buehler法)	モルモット	♂10 ♀10	皮内 注射 貼付	感作:1% 0.05mL 誘発:10% 0.1mL	感作性なし	Huntingdon Research Centre (1978)	233

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. 参考(その他の試験)

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当 り供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁

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. 原体

### 1) 急性毒性試験

#### ① ジフルベンズロン原体のラットにおける急性経口、経皮及び皮下毒性試験（資料 T-1）

試験機関：(財)日本環境衛生センター

報告書作成年：1977年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、体重100～165g、1群雌雄各10匹

試験期間：経口投与；7日間観察、経皮投与；10日間観察、皮下投与；7日間観察

試験方法：試験液を調製し、用量ごとに体重に基づいて投与容量を調整し、1群雌雄各10匹に投与した。

投与方法：検体を1.5%CMC溶液に懸濁し、以下の容量で投与した。

経口投与は0.07～0.2mL/10g(体重)を強制経口投与。

経皮投与は0.053～0.15mL/10g(体重)を約4×7cmの面積に塗布。

皮下投与は0.035～0.1mL/10g(体重)を皮下注射。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を経口投与では7日間、経皮投与では10日間、皮下投与では7日間観察した。



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:

投与 方 法	経 口	経 皮	皮 下
投与量 (mg/kg)	雌雄: 2800,3700, 4800,6200,8100	雌雄: 1900,2400, 3200,4100,5400	雌雄: 1200,1500, 2000,2600,3400
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄: >8100 雌: >8100	雄: >5400 雌: >5400	雄: >3400 雌: >3400
死亡開始時間 及び終了時間	雄: 6日~7日 雌: 死亡例なし	雌雄: 死亡例なし	雄: 5日 雌: 死亡例なし
症状発現及び 消 失 時 間	報告書に記載なし	雌雄: 症状発現なし	投与後 4 日から発現 観察終了時 7 日まで 持続
死亡例の認められなかつ た最高投与量(mg/kg)	雄: <2800 雌: 8100	雄: 5400 雌: 5400	雄: 2000 雌: 3400

経口、経皮、皮下、投与とも 1 回に投与しうる最大限を投与したが死亡例がみられたのは、経口投与の雄 2800mg/kg 投与群に 1 例、4800mg/kg 投与群に 1 例の 2 例、皮下投与の雄 2600mg/kg 投与群に 1 例のみであった。

皮下投与において注射部位が 4 日後からコブ状となり 7 日後まで持続した。

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。

② ジフルベンズロン原体のマウスにおける急性経口、経皮及び皮下毒性試験

(資料 T-1)

試験機関:(財)日本環境衛生センター

報告書作成年:1977年

検体の純度:

供試動物: ddY系マウス、体重 18~23g、1群雌雄各 10匹

試験期間: 経口投与; 7日間観察、経皮投与; 10日間観察、皮下投与; 7日間観察

試験方法: 試験液を調製し、用量ごとに体重に基づいて投与容量を調整し、1群雌雄各 10匹に投与した。

投与方法: 検体を 1.5%CMC 溶液に懸濁し、以下の容量で投与した。

経口投与は 0.07~0.2mL/10g(体重)を強制経口投与。

経皮投与は 0.053~0.154mL/10g(体重)を約 2×3cm の面積に塗布。

皮下投与は 0.035~0.1mL/10g(体重)を皮下注射。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を経口投与では 7日間、経皮投与では 10日間、皮下投与では 7日間観察した。

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:

投与 方法	経 口	経 皮	皮 下
投与量 (mg/kg)	雌雄: 2800, 3700, 4800, 6200, 8100	雌雄: 2200, 2800, 3700, 4800, 6200	雌雄: 1400, 1800, 2400, 3100, 4000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄: >8100 雌: >8100	雄: >6200 雌: >6200	雄: >4000 雌: >4000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄: 死亡例なし	雌雄: 死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び 消 失 時 間	雌雄: 症状発現なし	雌雄: 症状発現なし	投与後 4 日から発現 観察終了時 7 日まで 持続
死亡例の認められなかつ た最高投与量(mg/kg)	雄: 8100 雌: 8100	雄: 6200 雌: 6200	雄: 4000 雌: 4000

皮下投与において注射部位が 4 日後からコブ状となり 7 日後まで持続した。

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。

③ ジフルベンズロン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-2)

試験機関: 松本歯科大学

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

供試動物: Wistar 系ラット、7 週齢、体重 雄: 150~180g 雌: 140~150g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 7 日間観察

試験方法: 試験液を 1 群雌雄各 10 匹のラット背部皮膚に塗布、固定板上に 18 あるいは 24 時間保定し、その後固定板から解放して 7 日間観察した。

投与方法: 検体をアセトンに懸濁し、背部 3×5cm に体重 100g 当たり 2500mg/kg 投与群では 1mL 塗布し、動物を固定板で 18 時間固定し、5000mg/kg 投与群では 1mL を続けて 2 回(合計 2mL)塗布し、固定板で 24 時間固定した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を塗布後 7 日間観察した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄: 2500, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄: >5000 雌: >5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄: 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄: 症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄: 5000 雌: 5000

中毒症状は、投与量 5000mg/kg においても雌雄ともに認められなかった。

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。

④ ジフルベンズロン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-3)

試験機関: Huntingdon Research Centre(英国)

報告書作成年: 1973 年

検体の純度: 原体

供試動物: SD系ラット、体重 雄: 190~240g 雌: 165~199g、1群雌雄各 5 匹

試験期間: 7 日間観察

試験方法: 被験物質のダストを全身暴露により 6 時間吸入させ、7 日間観察した。

投与方法: 1 群 10 匹のラットに、空気 1L 当たり 5.0 及び 35mg の被験物質のダストを 6 時間にわたって連続的に暴露した。暴露中、供試動物は放射状構造の格子によって互いに隔離した。

観察・検査項目: 6 時間の全暴露期間中は時々、及び暴露後の 7 日間の観察期間中は毎日観察した。ラットの体重は試験期間中 4 回測定した。試験終了時に全動物について臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	吸入
暴露濃度設定値 (mg/L)	5.0、35
暴露濃度分析値 (mg/L)	0.64、2.88
LC <sub>50</sub> (mg/L)	>35
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄: 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄: 暴露中発現 暴露後 1 日から回復
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/L)	2.88
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/L)	2.88

中毒症状としては、各投与群に暴露中のくしゃみ及び呼吸困難を示した。暴露終了後、症状は消失し、7 日間の暴露後観察期間中に毒性の徴候は認められなかった。肉眼的病理検査では、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) 急性神経毒性試験

(資料 T-4)

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

### 3) 皮膚感作性

ジフルベンズロン原体のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 T-5)

試験機関:TNO-CIVO(オランダ)

[GLP 対応]

報告書作成年:1992 年

検体の純度:

供試動物:アルビノモルモット(SPF)、1 群雌雄各 20 匹、体重 雄:318~395g、雌:297~376g

観察期間:惹起後 48 時間

試験方法:Maximization 法

投与量設定根拠:

感作:

#### a. 皮内注射

刈毛したモルモットの頸背部に、以下に示す薬剤の皮内注射(各 0.1mL)を行った。

#### 試験群

- ・ Freund の完全アジュバント(FCA)
- ・ コーンオイルで希釈した 10%濃度の被験物質液
- ・ コーンオイル/FCA(1/1)で希釈した 10%濃度の被験物質液

#### 対照群

- ・ FCA
- ・ コーンオイル
- ・ コーンオイル/FCA(1/1)b. 局所処理

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。

皮内注射 6 日後に刈毛したモルモットの頸背部に、ラウリル硫酸ナトリウムをワセリンで希釈した 10%濃度の液を処理(閉塞なしの処理)して、皮膚の感作性を高めた。翌日、ワセリンで希釈した 30%濃度の被験物質液を塗布した 2×4cm のパッチを皮内注射した部位を覆うように被せて固定し、48 時間その状態を保った。

惹起:最終感作の 2 週間後、右腹側部を刈毛し、ワセリンで希釈した 10%又は 30%濃度の被験物質液を満たしたカップを各試験及び対照群の動物の剃毛した範囲に別々に取り付けた。カップを包帯で覆い、弾性テープでその状態のまま 24 時間固定した。

陽性対照群:定期的に同系モルモット及び DNCB を用いて感作性試験を実施している。感作及び惹起濃度 0.05%の試験では明瞭な陽性反応を起こした。

観察項目:惹起終了後 24 時間及び 48 時間に惹起処理部位の皮膚の状態を Magnusson らの方法に準拠して観察・判定した。

結果:

試験群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)				
				若起 24 時間後					若起 48 時間後					24 時間	48 時間	
感作	惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点									
		0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計			
試験群	10%溶液 皮内注射	10%溶液 局所処理	20	20					0					0	0	
	30%溶液 局所処理	30%溶液 局所処理	20	18	2				2	19	1				1	10*
対照群	FCA コーンオイル、 FCA/コーンオイル (1/1)皮内注射 ワセリン局所処理	溶媒 (ワセリン)	20	20					0					0	0	

\*:投与量設定根拠の試験から、惹起処理後に観察された皮膚への作用は感作ではなく皮膚刺激性に起因すると考えられる。

被験物質試験群及び対照群のどちらにも惹起処理 48 時間後、皮膚反応はみられなかった。

以上の結果から、被験物質ジフルペンズロンの皮膚感作性は陰性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。

#### 4)90 日間反復経口投与毒性

##### ① ジフルベンズロン原体のラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(資料 T-6)

試験機関:松本歯科大学・東京歯科大学

報告書作成年:1979 年

検体の純度:

供試動物:Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、試験開始時 5 週齢、体重 雄:102~129g、

雌:97~115g

試験期間:90 日間

試験方法:検体を 0、10、30、100 及び 300ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって摂食させた。

試験項目及び試験結果:

一般症状及び死亡率;一般症状及び生死を毎日観察した。

検体投与による中毒症状は全例認められず、死亡例もなかった。

体重変化;毎週 1 回測定した。

全投与群とも対照群に比し有意差はなかった。

摂餌量及び飲水量;摂餌量及び飲水量を週 1 回測定した。対照群と比べ各投与群に大きな差は認められなかった。

食餌効率;各週の体重増加量と摂餌量より求めた。

10ppm 投与群の雄で投与後 5~8 週でやや増加がみられたのみで、他の投与群では対照群との有意な差は認められなかった。

検体摂取量;摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は、10、30、100 及び 300ppm 投与群で、雄が 0.78、2.28、8.09、23.87mg/kg、また雌が 0.85、2.48、7.93、24.90mg/kg であった。

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

血液学的検査;投与終了時全動物を対象として、心臓穿刺によって採血し、全血比重、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分比、ヘモグロビン量及びメトヘモグロビン量を測定した。

以下に対照群と比して、統計学的有意差の認められた項目および対照群に対する変動率を表記する。

投与群(ppm)	30		100		300	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血比重	(1.061)	(1.060)	(1.061)	(1.059)	100 ↓ (1.059)	100 ↓ (1.058)
ヘマトクリット値					93 ↓	97 ↓
ヘモグロビン量					90 ↓	96 ↓
赤血球数					84 ↓	
白血球数	86 ↓			142 ↑	85 ↓	197 ↑
リンパ球数		121 ↑		121 ↑		
好中球数		49 ↓		49 ↓		

t検定 ↑ ↓:p<0.05、↑ ↓:p<0.001

( )内の数値は測定値を表す

上記のうち、300ppm 投与群の雌雄で検体投与によると考えられる全血比重、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の低下が認められた。また、100ppm 投与群雌及び300ppm 投与群雌で白血球数の増加が認められた。100ppm 投与群雌及び30ppm 投与群の雌雄でみられた変化は正常値の範囲の変動とみられ、検体投与による影響とは考えられない。

血液生化学検査;上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、コレステロール、総蛋白、アルブミン、A/G 比、血糖値、尿素窒素、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>を測定した。

以下に対照群と比して、統計学有意差の認められた項目および対照群に対する変動率を表記する。

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ヨウ株式会社にある。

投与群(ppm)	10	30	100	300
性別	雄	雄	雄	雄
GOT	82 ↓			
GPT	70 ◊			
アルカリフォスファターゼ	76 ↓			
総蛋白質	91 ↓			
アルブミン	95 ◊			
A/G 比	106 ↑			
Na	97 ◊			
Cl	102 ↑	104 ↑	103 ◊	104 ↑

t検定    ↑ ↓ : p < 0.05、 ◊ : p < 0.01、 ↑ ↓ : p < 0.001

上記のうち、10ppm 投与群の雄で多くの項目に有意差が認められたが、中高用量群では変化がみられないので、検体投与の関係はなく、いずれも正常範囲内の変動と考えられる。Cl の変化も雄のみに限られ、用量相関性も無いので、検体投与によるものとは考えられない。

尿検査: 投与終了 2~7 日前、採尿ケージに入れて 3~6 時間採尿し、pH、糖、蛋白質、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンを検査した。

全項目について、検体投与の影響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ののち、肝臓、腎臓、脳、脾臓、肺、心臓、精巣、卵巣、副腎の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比して統計学的有意差の認められた項目および対照群に対する変動率を表記する。

投与群(ppm)		10	30	100		300	
性別		雌	雄	雄	雌	雄	雌
肺	重量	91 ↓	91 ↓				
	対体重比						
脾臓	重量					122 ↑	120 ↑
	対体重比					124 ↑	119 ↑
精巣・卵巣	重量						
	対体重比		107 ↑	108 ↑			
副腎	重量				91 ↓		
	対体重比						

t検定    ↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : 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。

300ppm 投与群の雌雄で脾臓重量の増加がみられ、対体重比も同様に増加しており、検体の投与によると考えられる。

それ以外の変化は雌雄共通のものではなく、また、用量相関性も認められず、投与による影響とは考えられない。

肉眼的病理検査：投与終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。各投与群に自然発生的と考えられる変化がみられたが、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肝臓、腎臓、脳、脾臓、肺、心臓、精巣、卵巣、副腎、胃、小腸、膵臓、胸腺、甲状腺、リンパ節、顎下腺、大腿骨(骨髄)について、病理標本作製し、検鏡した各投与群に自然発生的と考えられる病変を有する例が少数みられたが、検体投与によると考える所見はみられなかった。

以上の結果から、ジフルベンズロン原体 300ppm 投与群における赤血球系の変化(全血比重、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の低下)と脾臓の重量及び対体重比の増加がみられたので、最大無作用量は 100ppm(雄 8.09mg/kg/日、雌 7.93mg/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及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

② ジフルベンズロン原体のイヌを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(資料 T-7)

試験機関: Huntingdon Research Centre

報告書作成年: 1974 年

検体の純度

供試動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 3 匹、試験開始時(平均)19 週齢、体重 雄: 6.7~9.6kg、雌: 5.3~7.7kg

試験期間: 13 週間

試験方法: 検体を直接 0、10、20、40 及び 160ppm の濃度で混入した飼料を 13 週間にわたって 1 日当たり 400g/1 匹を摂食させた。

試験項目及び試験結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日観察した。

全動物とも検体による一般症状はみられず、死亡例もなかった。

体重変化; 毎週 1 回測定した。

投与群と対照群で有意差はなく、検体の影響はみられなかった。

摂餌量と飲水量; 摂餌量は毎日、飲水量は投与開始前、投与 1~4 週及び 9~12 週時に測定した。摂餌量と飲水量ともに検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量; 摂餌量及び投与濃度から算出した

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
10	0.41	0.43
20	0.77	0.92
40	1.60	1.70
160	5.86	6.68

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。

血液学的検査:投与開始前、投与後 6 週及び 12 週時に、赤血球沈降反応、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、メトヘモグロビン量、スルホヘモグロビン量、血漿遊離ヘモグロビン量、赤血球数、網状赤血球数、MCHC、MCV、白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間を測定した。

骨髄像について 12 週時に胸骨穿刺により採取した。

2 週時及び 4 週時には赤血球沈降速度、ヘマトクリット値、赤血球数とヘモグロビン量の測定のみを行った。

6 週時のメトヘモグロビン量、スルホヘモグロビン量、血漿遊離ヘモグロビン量の測定は対照群と 160ppm 投与群のみ実施した。

以下に、対照群と比して低値を示した項目は無かったため、高値を示した項目のみを記載する。

投与群 (ppm)	20	40	160			
性別	雄	雄	雄		雌	
検査時期(週)	12	12	6	12	6	12
メトヘモグロビン量			177		270	200
血漿遊離ヘモグロビン量	161	146	240	168	129	

※数値は雌雄とも 3 匹の平均 統計処理は未実施

160ppm 投与群で赤血球が減少し、メトヘモグロビン量、血漿遊離ヘモグロビン量の増加する個体が見られ、検体投与によるものと考えられた。20 及び 40ppm 投与群の雄で血漿遊離ヘモグロビン量の増加が見られたが、雌ではみられず、また個体ごとによりかなり差があり検体投与による影響とは考えられなかった。骨髄像では総細胞数、正赤芽細胞数、骨髄芽細胞/赤芽細胞比が検体投与群で増加する傾向が見られたが、個体ごとによりかなり差があり検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査:投与開始前、投与後 6 週時及び 12 週時に、尿素、糖、総蛋白、蛋白分画、アルカリフォスファターゼ、GPT、ビリルビン、Na、K を測定した。2 週時と 4 週時にはアルカリフォスファターゼと GPT のみを測定。

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

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

投与群 (ppm)	40						160					
	雄			雌			雄			雌		
検査時期(週)	4	6	12	4	6	12	4	6	12	4	6	12
アルカリフォスファターゼ	↑	↑	↑	↑	↓	↓*	↑*	↑*	↓	↑	↑*	↑
GPT	↑	↑			↑		↑	↑*		↑*	↑*	↑

表中、\*は3匹中の2匹、矢印のみは1匹の結果を表す。

160ppm 投与群で検体投与によると考えられるアルカリフォスファターゼ、GPTの上昇する例があった。

尿検査;投与開始前、投与後6週時及び12週時に、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン量、還元物質及び沈渣を検査した。

全測定時期、全動物に検体投与による影響はみられなかった。

眼検査;投与開始前、投与後6週時及び12週時に検査した。

全動物とも各測定時期において検体投与による影響はみられなかった。

臓器重量;投与終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、脳、肝臓、胸腺、甲状腺、下垂体、脾臓、前立腺、子宮、副腎、心臓、膵臓、腎臓、肺、性腺の重量を測定し、対体重比も算出した。

全投与群とも対照群に比して有意差はなかった。

肉眼的病理検査;投与終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。

160ppm 投与群の雄1匹と40ppm 投与群の雄1匹に肝臓の表面に多くの小さな陥凹がみられた。いずれも検体投与の影響とは考えられない。

対照群雄1匹に左の精巣の腹腔内停留が、雌の1匹に脳水腫がみられた。

病理組織学的検査;全動物の上記臓器重量を測定した臓器の他、大動脈、気管、リンパ節(頸部、腸間膜)、胆のう、膀胱、唾液腺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、皮膚、乳腺、骨格筋、末梢神経、眼と視神経について病理標本作製し、検鏡した。

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。

対照群と投与群に時に肺の血管周囲のリンパ球の集積がみられた。そして数例では肺胞マクロファージを含む肺胞の集合体を伴うのがみられた。これらの変化は慢性の呼吸器疾患に伴う変化で非特異的なもので毒物学的な意義はない。対照群を含むすべての群の肝臓に一定の割合で類洞および門脈血管に慢性炎症性細胞がごく少量みられた。20ppm 投与群雌 1 匹と 160ppm 投与群雄 1 匹の門脈周囲肝細胞にグリコーゲンのごく軽度の減少がみられた。これらの変化は毒物学的な意義はないと考えられる。他の形態学的異常のみられた変化も検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、ジフルベンズロンの 13 週間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響として、160ppm 投与群にアルカリフォスファターゼと GPT の上昇、メトヘモグロビンや他の異常ヘモグロビンの出現及び増加がみられたので、申請者として最大無作用量は 40ppm (雄 1.6mg/kg/日、雌 1.7mg/kg/日)であるとする。



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。

## 5)28 日間反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復投与神経毒性試験

(資料 T-8)

試験機関:化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体の純度:

供試動物:SD 系 Crj:CD(SD)IGS ラット、1 群雌雄各 10 匹、試験開始時 5 週齢

投与期間:28 日間(雄:2005 年 1 月 26 日~2005 年 2 月 23 日、

雌:2005 年 1 月 27 日~2005 年 2 月 24 日

投与方法:被験物質を 0、100、1000 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、28 日間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は約 1 週間に 1 回合計 4 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

死亡率;生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	100	1000	10000
死亡率(%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

一般状態:全例について個々の動物の外観、行動等を、投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から投与 29 日まで毎日の午前、午後の 2 回観察した。ただし、投与 29 日は午前中に 1 回観察した。

各濃度群の雌雄ともに被験物質投与に関連する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及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

体重変化;全例について個々の動物の体重を、投与 1、4、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85 及び 91 日の午前中に測定した。  
各濃度群の雌雄ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

摂餌量;全例について個々の動物の摂餌量を、投与 1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85 及び 91 日の午前中に測定した。  
各濃度群の雌雄ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

被験物質摂取量;投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.7	85.6	881.9
	雌	9.1	91.3	915.3

詳細な状態観察;全例について、投与開始前、投与 7、14、21 及び 28 日に行った。

ケージ外[体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自咬]

ケージから取り出す時[取り出し易さ、取扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼・眼球及び粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他分泌物の有無]

オープンフィールド内[歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、排泄状態/排尿・排便、常同行動/身づくろい・くびふり、異常行動/後ずさり・異常発声、攻撃性]

いずれの検査時にも各項目に各濃度群の雌雄とも有意差は認められず、また、鎮静、興奮、行動異常等の神経行動学的な異常の発現は認められなかった。

機能検査;全例について、投与開始前及び投与 4 週(投与 28 日)に、以下の機能検査及び測定を行った。

視覚刺激(接近反応)、触覚刺激(接触反応)、聴覚刺激(音に対する反応)、痛覚刺激(尾根部を挟む)、固有受容器刺激(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射、握力、後肢の開脚幅、自発運動量対照群と比較して有意な差のみられた項目を以下に示す。

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

性 別 検査時期 \ 例数	雄				雌			
	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
投与 4 週	10	10	10	10	10	10	10	10
開脚幅:後肢	7.175	5.215 ↓	5.390	5.805	3.495	4.565	4.890 ↑	4.295
自発運動量 0-10 分	492.1	501.3	449.0	429.8	597.8	557.3	537.9	456.9
10-20 分	381.1	418.9	380.8	340.8	502.7	441.3	485.0	366.8
20-30 分	243.7	325.9	228.9	207.9	446.6	363.2	314.6	297.2
30-40 分	134.9	209.8	177.9	174.5	302.7	327.2	231.2	265.2
40-50 分	92.5	153.8	158.8	124.5	320.9	259.2	218.1	159.5 ↓
50-60 分	52.9	87.2	115.9	81.2	184.8	202.5	191.1	161.0
Total 0-60 分	1397.2	1696.9	1511.3	1358.7	2355.5	2150.7	1977.9	1706.6

Dunnett の検定法: ↑ ↓ p<0.05

投与 4 週に 100ppm 群雄で後肢開脚幅の有意な低値、1000ppm 群の雌で後肢の開脚幅の有意な高値、10000ppm 群雌で自発運動量に測定開始後 40-50 分のみ有意な低値が認められたが、知覚神経の異常や各種反射の異常は認められず、いずれも用量依存性がない、あるいは一過性の偶発的な変化であり、被験物質投与に関連する変化ではないと考えられた。

眼科学的検査; 対照群及び高用量群の全例(雌雄各 10 例/群)について投与開始前及び投与 4 週(投与 25 日)に、散瞳剤点眼により散瞳させ、個々の動物の両眼の前眼部及び中間透光体をスリットランプを使用して観察し、同様に、眼底カメラを使用して両眼底を観察した。

10000ppm 群の雌雄ともに両眼の前眼部、水晶体及び眼底のいずれにも異常は認められなかった。10000ppm 群に異常が認められなかったため、100 及び 1000ppm 群の検査は実施しなかった。

剖検所見; 投与 29 日に各群 5 例について、ペントバルビタールナトリウムによる深麻酔下にて心臓全身還流固定を行った。各群の残りの 5 例について、エーテル麻酔下で放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

対照群及び各濃度群の雌雄とも異常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及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

病理組織学的検査:各投与群の灌流固定実施動物の全例について、保存組織全てをパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製を行い、対照群及び高用量群について検鏡した。高用量群に異常が認められなかったため、低・中用量群の検査は実施しなかった。なお、脊髄及び末梢神経の切片は、横断面及び縦断面の両方を含めた。

器官・組織名:前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部)及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)。

1000ppm 群では、雌雄ともに前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経、及び網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部)及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)のいずれにも浮腫や空胞変性、退行性変性等は認められず、被験物質投与による神経系に対する毒性変化は全く認められなかった。

以上のように、本試験では一般状態、詳細な状態観察、機能検査、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、剖検所見及び神経系の病理組織学的検査に被験物質投与と関連した変化はまったく認められなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は、雌雄とも 10000ppm(雄:881.9mg/kg/day 及び雌:915.3mg/kg/day に相当)と考えられ、神経系に対する毒性変化も認められなかった。

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。

## 6) 反復経口投与神経毒性

ジフルベンズロン原体のラットにおける反復経口投与神経毒性試験

(資料 T-9)

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。

## 7) 2年間反復経口毒性及び発がん性

### ① ジフルベンズロン原体のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 T-10)

試験機関: Huntingdon Research Centre

報告書作成年: 1977年

検体の純度:

供試動物: Sprague-Dawley、CD系ラット、試験開始時 35±1日齢、体重: 雄平均 132.4g、  
雌平均 126.4g、主群 1群雌雄各 45匹、副群 雌雄各 15匹

投与期間: 104週間(1973年10月15日～1975年10月13日)

投与方法: 検体を 0、10、20、40 及び 160ppm の濃度で混入した飼料を 104 週間にわたって摂食させた。なお、対照群には基礎飼料のみを投与した。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

主群は主として催腫瘍性を検討するため、試験期間中には採血、採尿などを実施せず、試験終了時に各検査を実施した。

副群は試験中、主として対照群と 160ppm 投与群において 13、26、52、78 と 103 週に採血、採尿し検査した。

投与量設定のため、検体を 0、3.125、12.5、50 及び 200ppm の濃度で 13 週間の飼料混入予備投与試験を実施し、200ppm 投与群の雌雄でヘモグロビン量と血球容積の有意な減少が認められ、その結果を参考とした。

試験項目及び試験結果:

一般状態: 全動物について毎日観察した。

検体投与によると考えられる症状は、全群においてみられなかった。

死亡率: 104 週時における各群の死亡率(%)は次の通りであった。

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ヨウ株式会社にある。

性別	対照群		10ppm		20ppm		40ppm		160ppm	
	主	副	主	副	主	副	主	副	主	副
雄	80.0	73.3	71.1	80.0	84.4	80.0	80.0	10.0	75.6	53.3
雌	64.4	73.3	86.7	80.0	77.8	86.7	75.6	66.7	75.6	86.7

検体投与によると考えられる死亡率の差はみられなかった。

体重変化:各個体別に試験期間中週1回測定した。

投与群の体重増加量は始めの78週間は対照群と同様であった。78~104週では体重増加量に対照群と差があるが、検体投与によるものではなく、老齢化によるものと考えられた。

摂餌量:1ケージに5匹を収容し、各ケージ毎の1週間の摂餌量を測定し、1週間の平均摂餌量を求めた。

投与群の摂餌量は対照群とほぼ同等であった。但し、10ppm投与群雌で53~78週の間僅かな減少がみられたが、これは検体投与によるものとは考えられなかった。

食餌効率:試験期間0~26週時において、摂餌量と体重増加量から食餌効率を算出した。

検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量:1日あたりの検体摂取量を摂餌量及び投与濃度から算出した。

飼料中濃度 (ppm)	検体摂取量(mg/kg/日)	
	雄	雌
10	0.35	0.43
20	0.70	0.88
40	1.43	1.73
160	5.83	7.05

飲水量:副群の対照群と160ppm投与群についてのみ投与6、12及び25週時において1日の平均飲水量を測定した。25週時以後は肉眼的に給水瓶の状況を観察した。

投与群の飲水量は対照群とほぼ同様であった。検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査:副群の対照群と160ppm投与群の雌雄各10匹について投与後13、26、52、78及び102週時に、眼窩洞から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、

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。

MCHC、MCV、白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間、メヘモグロビン量、スルホヘモグロビン量、血漿遊離ヘモグロビン量を測定した。

その他、40ppm 投与群雌雄各 10 匹について投与 52 週時にメヘモグロビン量、78 と 102 週時にメヘモグロビン量と血漿遊離ヘモグロビン量を測定した。

以下に対照群と比して、統計学的有意差を示した項目および対照群に対する変動率を表記する。

投 与 群 (ppm)	160									
	雄					雌				
検査時期(週)	13	26	52	78	102	13	26	52	78	102
メヘモグロビン量			150 <sup>◇</sup>	200 <sup>↑</sup>				200 <sup>◇</sup>	200 <sup>↑</sup>	
MCHC			97 ↓							
MCV			105 ↑							
総白血球数	81 ↓				134 ↑			136 ↑	73 <sup>◇</sup>	
好中球	167 ↑								63 <sup>◇</sup>	
リンパ球	76 <sup>◇</sup>				137 ↑			135 ↑		
プロトロンビン時間					114 ↑					
血小板数	82 <sup>◇</sup>			86 ↓				90 ↓		
血漿遊離ヘモグロビン量	54 <sup>◇</sup>			47 ↓						

検定法不明    ↑ ↓ : p < 0.05、◇ ○ : p < 0.01、↑ ↓ : p < 0.001

160ppm 投与群の雌雄とも投与後 52 及び 78 週時メヘモグロビン量の有意な増加がみられ検体投与によるものと考えられる。検査時期により対照群と比して有意差がみられた検査項目も散見されたが、これらは一時的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査; 副群の対照群と 160ppm 投与群の雌雄各 5 匹について投与後 13、26、78 及び 102 週時に、眼窩洞から採血し、血糖値、総蛋白、尿素、蛋白分画、A/G 比、蛋白分画、アルカリフォスファターゼ、GPT、Na、K を測定した。



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。

以下に対照群と比して、統計学的有意差を示した項目および対照群に対する変動率を表記する。

投与群(ppm)	160									
	雄					雌				
検査時期(週)	13	26	52	78	102	13	26	52	78	102
総蛋白						107 ↑				
アルブミン						110 ↑				
α <sub>1</sub> -グロブリン						123 ↑	114 ↑			
β-グロブリン					82 ↓			118 ↑		
GPT								148 ↑	126 ↑	
Na		98 ↓								
K		109 ↑	92 ↓							

検定法不明 ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.001

検査項目または検査時期により統計的に対照群と比して有意差のあるものもみられたが、これらの変化は一時的であり、また雌雄共通のものではないので検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査: 副群の対照群と160ppm投与群の雌雄各5匹について投与後13、26、52、78及び103週時に、pH、比重、蛋白、還元物質、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血及び沈渣を検査した。検体投与による影響はみられなかった。

眼検査: 主群の対照群と160ppm投与群の全動物について、投与開始前、投与後13、26、52、78及び104週時に検査した。  
検体投与による影響はみられなかった。

臓器重量: 主群・副群とも試験終了時の全動物を対象として、解剖ののち、脳、下垂体、甲状腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣及び子宮の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

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。

以下に対照群と比して、統計学的有意差を示した項目および対照群に対する変動率を表記する。

投与群 (ppm)		10		20		40		160	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	重量				72 <sup>◇</sup>				
	対体重比				78 <sup>◇</sup>				
子宮	対体重比								75 ↑
甲状腺	対体重比							120 ↑	
精巣	重量		73 ↓		71 ↓		73 ↓		
卵巢	対体重比						75 ↓		

↑ ↓ : p < 0.05、◇ ◇ : p < 0.01

絶対重量において、20ppm 投与群雌の肝臓、10、20 及び 40ppm 投与群雌の生殖腺に有意な低値がみられたが、用量相関性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与終了時に主群及び副群とも全動物について検査した。後肢の腫脹が全群で7例観察されたが、検体投与による変化とは考えられなかった。その他の剖検所見についても同様に検体投与によると思われる所見はみられなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として重量測定臓器を含む、腎臓、精巣、卵巢、子宮、副腎、脳、脾臓、十二指腸、胸腺、リンパ節(頸部と腸間膜)、胃(腺胃、非腺胃)、回腸、盲腸、膀胱、眼、心臓、肝臓、脾臓、下垂体、甲状腺及び肉眼的に異常のあった組織について、病理標本作製し、検鏡した。死亡例は死因を知るために肉眼的に異常のみられた組織のみについて実施した。腫瘍性病変は副腎、甲状腺、卵巢、肝臓、脾臓、リンパ節、下垂体と肉眼的検査により腫瘍が疑われる組織について検査した。また血液塗抹標本で異常の認められたものは骨髄について検査した。主群・副群ともに各組織ともに自然発生的な病変はみられたが、検体投与によると思われる病変は認められなかった。腫瘍性病変としては、自然発生腫瘍以外検体投与によると思われる腫瘍は質的にも量的にもみられなかった。各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は96～103頁の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

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

a. 主群における腫瘍所見

投与群(ppm)		0(対照)				10				20				
性別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺		死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	
検査動物数		34	9	29	16	27	13	38	6	35	7	33	10	
腫瘍多発動物数		4	3	20	14	4	3	23	6	11	2	18	10	
腫瘍動物数		24	5	28	16	19	9	34	6	24	4	31	10	
腫瘍総数		31	10	74	77	24	11	89	29	38	6	67	52	
良性腫瘍総数		23	9	67	73	19	11	82	27	34	6	62	50	
良 性 腫 瘍 発 現 数	下垂体	腺腫	14	2	15	9	9	4	22	5	14	1	18	5
	副腎	褐色細胞腫	1			1		1	1		1			
		皮質腺腫						1						
	甲状腺	濾胞状腺腫	1	1		1	1				1			
		小胞周辺細胞腺腫				1					1			1
	膵臓	ラ島細胞腺腫	1			1	1	2			2	2		2
		外分泌腺腫												
	皮下組織	線維腫種	3	4	1		4	3	3		5	1	3	
		脂肪腫	1	2	1		3				3			1
		未確認												
	乳腺組織	線維腺腫	1		45	55	1		47	20	2		34	39
		腺腫			5	5			7	2	1		5	2
	皮膚	皮脂腺腫									1			
		扁平上皮乳頭腫									1			
		角化棘細胞腫										1		
	肝臓	細胞腫瘍												
	腎臓	脂肪腫										1		
	脾臓	血管腫									1			
	卵巢	管状腺腫	-	-			-	-	1		-	-	1	
		顆粒細胞腫	-	-			-	-	1		-	-		
子宮頸部	粘液線維腫	-	-			-	-			-	-			
腹腔	粘液腫									1				
	線維腫													
頭蓋	骨腫	1												
脳	上衣細胞腫											1		
	膠腫													

-: 検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

投与群(ppm)		40				160				
性別		雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺		死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	
検査動物数		29	9	32	11	28	11	33	11	
腫瘍多発動物数		4	3	21	10	6	4	22	11	
腫瘍動物数		18	8	31	10	17	9	30	11	
腫瘍総数		27	12	79	52	20	14	84	51	
良性腫瘍総数		23	9	75	50	17	14	83	50	
良 性 腫 瘍 発 現 数	下垂体	腺腫	7	1	11	6	10	6	21	4
	副腎	褐色細胞腫		1						
		皮質腺腫								
	甲状腺	濾胞状腺腫							1	
		小胞周辺細胞腺腫			1					
	膵臓	ラ島細胞腺腫	1	1						2
		外分泌腺腫								1
	皮下組織	線維腫種	7	5		1	3	4	4	1
		脂肪腫	1					2	3	1
		未確認	3		2					
	乳腺組織	線維腺腫	2	1	55	36	3	0	51	33
		腺腫			6	5	1	1	3	5
	皮膚	皮脂腺腫								
		扁平上皮乳頭腫								1
		角化棘細胞腫								1
	肝臓	細胞腫瘍	1					1		
	腎臓	脂肪腫								
	脾臓	血管腫								
	卵巣	管状腺腫	—	—			—	—		
		顆粒細胞腫	—	—			—	—		
子宮頸部	粘液線維腫	—	—		2	—	—			
腹腔	粘液腫									
	線維腫	1								
頭蓋	骨腫									
脳	上衣細胞腫									
	膠腫								1	

—:検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

投与群(ppm)		0 (対照)				10				20				
性別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺		死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	
検査動物数		34	9	29	16	27	13	38	6	35	7	33	10	
腫瘍多発動物数		4	3	20	14	4	3	23	6	11	2	18	10	
腫瘍動物数		25	5	28	16	19	9	34	6	24	4	31	10	
腫瘍総数		31	10	74	77	24	11	89	29	38	6	67	52	
悪性腫瘍総数		8	1	8	4	5		7	2	4		5	2	
良 性 腫 瘍 発 現 数	下垂体			1	1									
	膵臓									1				
	皮下 組織	線維肉腫	3	1	1		1		2		1			
		横紋 筋肉腫	1											
	乳房 組織	線維肉腫											1	
		腺癌			4	2			2	1			2	1
	皮膚	扁平 上皮癌							1	1	1		1	1
		毛囊 上皮腫	1				1							
	耳翼	線維肉腫												
		平滑 筋肉腫												
	リンパ 網内系 組織	リンパ 肉腫	1											
		細網細胞 肉腫											1	
		胸腺リンパ 肉腫			1									
	肺	細気管支 癌	1											
	腎臓	脂肪肉腫												
	脾臓	骨肉腫									1			
	脂肪 組織	脂肪肉腫							1					
	子宮 頸部	線維肉腫	-	-	1		-	-			-	-		
	精巣	精上皮腫			-	-			-	-			-	-
	前立腺	腺癌	1		-	-			-	-			-	-
	十二 指腸	腺癌					1							
	唾液腺	線維肉腫					1							
	胃	平滑筋肉 腫							1					
	腹腔	線維肉腫					1							
	盲腸	不整型癌				1								

-: 検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

投与群(ppm)		40				160				
性別		雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺		死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	死亡	最終	
検査動物数		29	9	32	11	28	11	33	11	
腫瘍多発動物数		4	3	21	10	6	4	22	11	
腫瘍動物数		19	8	31	10	18	9	30	11	
腫瘍総数		27	12	79	52	20	14	84	51	
悪性腫瘍総数		4	3	4	2	3		1	1	
悪性腫瘍発現数	下垂体	癌								
	脾臓	ラ島細胞癌								
	皮下組織	線維肉腫	1	2			1			
		横紋筋肉腫								
	乳房組織	線維肉腫								
		腺癌			4	1			1	
	皮膚	扁平上皮癌								
		毛嚢上皮腫								
	耳翼	線維肉腫		1						
		平滑筋肉腫	1							
	リンパ網内系組織	リンパ肉腫								
		細網細胞肉腫					1			1
		胸腺リンパ肉腫				1				
	肺	細気管支癌								
	腎臓	脂肪肉腫	1							
	脾臓	骨肉腫								
	脂肪組織	脂肪肉腫								
	子宮頸部	線維肉腫	-	-			-	-		
	精巣	精上皮腫			-	-	1		-	-
	前立腺	腺癌	1		-	-			-	-
十二指腸	腺癌									
唾液腺	線維肉腫									
胃	平滑筋肉腫									
腹腔	線維肉腫									
盲腸	不整型癌									

-: 検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

b. 副群における腫瘍所見

投与群(ppm)		0 (対照)				10				20			
性別		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
死亡及び最終屠殺		死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終
検査動物数		10	4	11	4	8		12		7		13	
腫瘍多発動物数		2	3	8	4			9		1		10	
腫瘍動物数		5	3	10	4	3		11		4		12	
腫瘍総数		8	8	37	29	3		43		4		33	
良性腫瘍総数		6	8	33	27	2		41		3		28	
良 性 腫 瘍 発 現 数	下垂体	腺腫	2	2	6	3	1		8		2		8
	膵臓	ラ島 細胞腺腫		3									
	甲状腺	濾胞状 腺腫		1									
		小胞周辺 細胞腺腫							1				
	皮下 組織	脂肪腫	1	1	1								
		線維種	1		1		1						
	乳腺 組織	線維腺腫			21	21			32				16
		腺腫			4	3							4
	皮膚	皮脂腺腫	1										
		角化棘 細胞腫		1							1		
扁平上皮 乳頭腫													
肝臓	細胞腫瘍	1											
精巣	間質 細胞腫			-	-			-	-			-	-

—: 検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

投与群(ppm)		40				160				
性別		雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺		死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	
検査動物数		12		10		8	7	12	2	
腫瘍多発動物数		1		5		1	3	5	2	
腫瘍動物数		9		8		4	5	12	2	
腫瘍総数		10		22		5	11	21	7	
良性腫瘍総数		9		21		4	11	20	7	
良 性 腫 瘍 発 現 数	下垂体	腺腫	3		6		4	1	8	1
	膵臓	ラ島 細胞腺腫								
	甲状腺	濾胞状 腺腫						2		
		小胞周辺 細胞腺腫								
	皮下 組織	脂肪腫	2					2		1
		線維種	2		1			1		
	乳腺 組織	線維腺腫	1		10			1	8	4
		腺腫			3			1	4	1
	皮膚	皮脂腺腫								
		角化棘 細胞腫	1		1					
扁平上皮 乳頭腫							1			
肝臓	細胞腫瘍									
精巣	間質 細胞腫			-	-		2	-	-	

—:検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施



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

投与群(ppm)		0 (対照)				10				20				
性 別		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺		死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	
検査動物数		10	4	11	4	8		12		7		13		
腫瘍多発動物数		2	3	8	4			9		1		10		
腫瘍動物数		5	3	10	4	3		11		4		12		
腫瘍総数		8	8	37	29	3		43		4		33		
悪性腫瘍総数		2		4	2	1		2		1		5		
悪 性 腫 瘍 発 現 数	皮下 組織	線維肉腫						1				1		
		横紋 筋肉腫			1							1		
	乳房 組織	腺癌			1	2							1	
		皮膚	扁平 上皮癌										2	
	リンパ 網内系 組織	骨髓白血 病					1							
		細網細胞 肉腫												
	膀胱	移行 上皮癌	1											
	子宮 頸部	平滑 筋肉腫	-	-	1		-	-			-	-		
		扁平 上皮癌	-	-			-	-	1		-	-		
	膣	扁平 上皮癌	-	-	1		-	-			-	-		
	腹腔	不整型癌	1											
		線維肉腫									1			

—: 検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

投与群(ppm)			40				160				
性別			雄		雌		雄		雌		
死亡及び最終屠殺			死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	死 亡	最 終	
検査動物数			12		10		8	7	12	2	
腫瘍多発動物数			1		5		1	3	5	2	
腫瘍動物数			9		8		4	5	12	2	
腫瘍総数			10		22		5	11	21	7	
悪性腫瘍総数			1		1		1		1		
悪 性 腫 瘍 発 現 数	皮下 組織	線維肉腫	1								
		横紋 筋肉腫									
	乳房 組織	腺癌			1				1		
	皮膚	扁平 上皮癌									
	リンパ 網内 系組 織	骨髄白血 病									
		細網細胞 肉腫					1				
	膀胱	移行 上皮癌									
	子宮 頸部	平滑 筋肉腫	-	-			-	-			
		扁平 上皮癌	-	-			-	-			
	膣	扁平 上皮癌	-	-			-	-			
	腹腔	不整型癌									
		線維肉腫									

-: 検査該当なし、空欄は発現なし

※統計処理は未実施

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

以上の結果から、ジフルベンズロン原体のラットを用いた 104 週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 160ppm 投与群で、メトヘモグロビン量の増加が認められたので、申請者として最大無作用量は 40ppm(雄 1.43mg/kg/日、雌 1.73mg/kg/日)であると判断する。また、催腫瘍性はないと考えられる。

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

② ジフルベンズロン原体のイヌを用いた経口投与による慢性毒性試験 (資料 T-11)

試験機関: Inveresk Research International

報告書作成年: 1985 年

検体の純度:

供試動物: ビーグル犬、体重: 8.5~13.0kg

対照群雌雄各 12 匹、投与群雌雄各 6 匹

試験期間: 52 週間(1983 年 2 月 22 日~1984 年 2 月 26 日)

投与方法: 検体をゼラチンカプセルに入れ、2、10、50 及び 250mg/kg/日を 1 日 1 回週 7 日 52 週間投与した。投与カプセルは毎週 1 回その週の体重をもととして調製した。投与量は 6 週間の経口投与の予備試験を実施し、決定した。

[投与量設定根拠]

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与によると考えられる一般状態の変化は認められなかった。試験期間中 250mg/kg 投与群雌 1 匹は投与 33 週に切迫屠殺し、50mg/kg 投与群雌 1 匹が投与 40 週に死亡した。

体重変化: 投与開始前 2 週間及び試験期間中、週 1 回測定した。

検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

摂餌量: 投与開始前 2 週間及び試験期間中、毎日動物ごとに測定した。

検体投与によると考えられる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及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

飲水量:投与開始前、投与14、25及び50週時の各7日間測定した。

検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

眼検査:全動物について投与前、試験の中間時点と終了前に間接検眼鏡により検査した。

検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

血液学的検査:投与開始前、投与4、7、13、26及び51週時に頸動脈から採血し、ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球数、赤血球沈降速度、白血球数、白血球百分比、ハイツ小体、血小板数、プロトロンビン時間、メヘモグロビン量、スルホヘモグロビン量を測定した。

以下に対照群と比して、統計学的有意差の認められた項目および対照群に対する変動率(%)を表記する。

投与群(mg/kg/日)	2		10					50								
	雄	雌	雄			雌		雄				雌				
検査時期(週)			13	26	51	26	51	4	7	13	26	51	4	13	26	51*
ヘモグロビン量															93 ↓	90 ↓
赤血球数																91 ↓
ヘマトクリット値																
MCH																
MCV																105 ↑
MCHC				97 ↓	94 ↓						97 ◯	97 ↓	97 ↓	97 ↓		94 ◯
網状赤血球数															218 ↑	
メヘモグロビン量					207 ◯	171 ↑	177 ↑				256 ◯	193 ◯			179 ◯	185 ↑
スルホヘモグロビン量			↑	2900 ◯	↑	◯	◯	◯	◯	◯	4050 ◯	◯		◯	◯	◯
ハイツ小体	陽性例数				1										3	1
	検査数				6										6	5
白血球単球							43 ↓									57 ↓
血小板数						136 ◯	124 ↑				128 ↑				146 ◯	133 ↑

\*5匹の平均

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(mg/kg/日)		250									
性別		雄					雌				
検査時期(週)		4	7	13	26	51	4	7	13	26	51*
ヘモグロビン量				92 ↓	92 ◊					89 ◊	94 ↑
赤血球数										94 ↓	92 ↓
ヘマトクリット値										94 ↓	
MCH										96 ↓	
MCV											104 ↑
MCHC		94 ◊		97 ↓	94 ◊	97 ↓	94 ◊		97 ↓	97 ↓	97 ◊
網状赤血球数				123 ↑		167 ↑	200 ◊			155 ↑	
メヘモグロビン量				◊	◊	◊			↑	◊	◊
スルホヘモグロビン量		◊	◊	◊	7450 ◊	◊		↑	◊	◊	◊
ハインツ小体	陽性例数			5	4			2	5	3	
	検査数			6	6			6	6	5	
白血球単球											71 ↓
血小板数					132 ↑		117 ↑			159 ◊	117 ↑

William の検定 ↓ ↑ : p < 0.05、 ◊ : p < 0.01

\*5 匹の平均

各検査時期のメヘモグロビン量およびスルホヘモグロビン量において数字の無い矢印は、対照群が 0 以下の値であるため計算できなかった。次項に実測値を記載する。

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。

投与群(mg/kg/日)		0				
検査時期(週)		4	7	13	26	51
メヘモグロビン量(%)	雄	1.3	1.5	1.1	1.6	1.5
	雌	0.9	1.9	1.4	1.4	1.3
スルホヘモグロビン量(%)	雄	-0.12	-0.03	-0.17	0.02	-0.15
	雌	0.01	0.00	-0.15	-0.04	-0.23

投与群(mg/kg/日)		10				
検査時期(週)		4	7	13	26	51
メヘモグロビン量(%)	雄	1.4	1.3	1.6	2.6	3.1 ◯
	雌	1.0	1.4	1.8	2.4 ↑	2.3 ↑
スルホヘモグロビン量(%)	雄	0.13	0.12	0.01 ↓	0.58 ◯	0.22 ↑
	雌	0.04	0.13	0.13	0.75 ◯	0.33 ◯

投与群(mg/kg/日)		50				
検査時期(週)		4	7	13	26	51
メヘモグロビン量(%)	雄	1.5	1.8	1.8	4.1 ◯	2.9 ◯
	雌	0.9	1.3	1.5	2.5 ◯	2.4 ↑
スルホヘモグロビン量(%)	雄	0.33 ◯	0.44 ◯	0.55 ◯	0.81 ◯	0.64 ◯
	雌	0.23	0.27	0.28 ◯	1.00 ◯	0.44 ◯

投与群(mg/kg/日)		250				
検査時期(週)		4	7	13	26	51
メヘモグロビン量(%)	雄	1.2	1.8	4.3 ◯	3.6 ◯	3.6 ◯
	雌	1.1	1.5	3.3 ↑	3.3 ◯	3.4 ◯
スルホヘモグロビン量(%)	雄	0.65 ◯	0.36 ◯	1.12 ◯	1.49 ◯	0.95 ◯
	雌	0.43	0.28 ↓	0.78 ◯	1.69 ◯	1.20 ◯

※William の検定 ↓ ↑ : p<0.05、 ◯ ◯ : p<0.01

10mg/kg 以上の投与群で投与量と相関のある僅かな増加がメヘモグロビン量とスルホヘモグロビン量において認められ、50と250mg/kg 投与群でヘモグロビン量とMCHCの減少、網状赤血球数と血小板数の増加、ハイツ小体の検出がみられた。その他の変化は一時的なものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。

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

血液生化学検査：投与開始前、投与後 4、7、13、26 及び 51 週時に頸動脈から採血し、尿素窒素、血糖、AST\*、ALT\*、LDH\*、総蛋白、アルブミン、A/G 比、コレステロール\*、ALP\*、総ビリルビン\*、直接ビリルビン\*、Na、Ca、K、Cl、無機リンを測定した。

\*は 40 週時も検査した。

以下に対照群と比して、統計学的有意差のみられた項目および対照群に対する変動率(%)を表記する。

投与群 (mg/kg/日)	2	10	50						
性別	雌	雌	雄			雌			
検査時期 (週)	13	13	4	7	13	40	4	7	13
ALP									
総ビリルビン									
直接ビリルビン							150 ↑		
アルブミン									105 ↑
A/G 比	128 <sup>○</sup>	117 <sup>○</sup>							117 <sup>○</sup>
コレステロール			126 ↑	130 ↑	132 ↑	133 <sup>○</sup>			
Ca									
無機燐									
LDH						152 ↑		151 ↑	

投与群 (mg/kg/日)	250									
性別	雄					雌				
検査時期 (週)	4	7	13	40	51	4	7	13	26	40
ALP								199 ↑		
総ビリルビン		189 ↑	146 ↑					134 ↑		
直接ビリルビン	150 ↑	200 ↑				150 ↑	133 ↑		100 ↑	
アルブミン								108 <sup>○</sup>		
A/G 比								111 <sup>○</sup>		
コレステロール	114 ↑	115 ↑	108 ↑	125 <sup>○</sup>			123 ↑			
Ca	104 ↑									
無機燐							115 ↑			
LDH		146 ↑	160 ↑	162 <sup>○</sup>	130 ↑		188 <sup>○</sup>	131 <sup>○</sup>		131 ↑

※William の検定 ↓ ↑ : p < 0.05、<sup>○</sup> : p < 0.01



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。

50 と 250mg/kg 投与群で LDH とコレステロールが一時的に僅かに増加した。その他の変化は一時的なものであり、また個体毎にかなりの差があり、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査; 投与開始前、投与 7、13、26 及び 51 週時に、尿量、pH、比重、蛋白質、糖、ケトン体、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣を検査した。  
検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

臓器重量; 試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、副腎、卵巢、精巣、甲状腺、下垂体、脳、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、膵臓、前立腺及び子宮の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比して統計学的有意差のみられた項目および対照群に対する変動率(%)を表記する。

投与群(mg/kg/日)		2		10		50		250	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳	重量							92 <sup>○</sup>	
肝臓	重量					110 ↑		110 ↑	
脾臓	重量					135 ↑		145 <sup>○</sup>	
胸腺	重量								64 ↓

※William の検定 ↓ ↑ : p<0.05、<sup>○</sup>: p<0.01

50 と 250mg/kg 投与群雄において肝臓と脾臓に投与量と相関のある重量増加が認められた。脾臓重量の増加はメトヘモグロビン量とスルホヘモグロビン量の増加に関連しており、肝臓重量の増加はおそらく検体への代謝適応によるものと考えられる。また、250mg/kg 投与群雄の脳重量および雌の胸腺重量に有意な重量低下がみられた。

肉眼的病理検査; 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

途中死亡例; 250mg/kg 投与群雌 1 匹は 33 週に切迫屠殺したところ肝不全、50mg/kg 投与群雌 1 匹は 40 週に死亡し気管支肺炎によると考えられた。

終了時屠殺例; 検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査; 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肝臓(胆嚢を含む)、

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。

舌、心臓、大動脈、腎臓、肺、甲状腺、副腎、腸間膜リンパ節、気管、胸腺、食道、精巣、卵巣、胃、前立腺、子宮、十二指腸、脳、空腸、回腸、脊髄(頸部)、筋(大腿)、盲腸、脾臓、結腸、唾液腺、直腸、顎下リンパ節、坐骨神経、下垂体、骨(胸骨)、皮膚、横隔膜、乳腺、膝窩リンパ節、膀胱、気管リンパ節、脂肪、精巣上体、膣及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、検鏡した。

臓器		投与量(mg/kg/day)									
		雄					雌				
		0	2	10	50	250	0	2	10	50	250
肝臓	検査動物数	12	6	6	6	6	12	6	6	6	6
色素沈着性大食細胞	±	1	4	-	2	-	4	3	1	1	-
色素沈着性大食細胞	+	-	-	3	2	1	3	2	4	2	3
色素沈着性大食細胞	++	-	-	-	2	2	-	-	1	1	1
色素沈着性大食細胞	+++	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
色素沈着性クッパー細胞	±	-	3	-	1	1	1	2	1	1	1
色素沈着性クッパー細胞	+	-	-	3	5	-	2	-	4	2	2
色素沈着性クッパー細胞	++	-	-	-	-	5	-	-	1	1	3

※変化の程度 ±:軽微 +:軽度 ++:中等度 +++:重度

検体投与と関係があると考えられる所見は50mg/kg以上の投与群の肝臓にみられ、大食細胞とクッパー細胞における色素沈着の頻度の増加で、雄においては増加の頻度及びヘモジデリン沈着の程度は投与量と相関がみられた。

以上の結果から、ジフルベンズロン原体のイヌを用いた52週間の経口投与による慢性毒性試験における影響として、10mg/kg/日以上投与群にメトヘモグロビン、スルホヘモグロビンの増加が認められたので最大無作用量は雌雄とも2mg/kg/日であると判断される。