

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) イヌにおける経口投与による慢性毒性試験

(資料 T-18)

試験機関 :

報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹 (体重 8.2~9.4 kg)

試験期間 : 104 週間

投与方法 : 検体をゼラチンカプセルに封入し、5、50 及び 250 mg/kg の投与量で毎日 1 回週 7 回連続して 104 週間経口投与した。対照群の動物には空のカプセルを同様に投与した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。各群、雌雄とも死亡例はなく、特記すべき中毒症状及び異常行動は観察されなかった。

体重変化 ; 全動物を対象として、1 週 1 回体重を測定した。

投与期間を通じた体重増加量の推移を次表に示す。

体重増加量(kg)

性 別	雄				雌			
	0(対照)	5	50	250	0(対照)	5	50	250
投与群 (mg/kg)								
0~26 週	1.8	2.6	3.2	3.2	1.9	1.5	2.1	1.8
26~52 週	0.6	0.7	1.0	0.5	0.8	0.8	1.6	1.7
52~78 週	-0.7	-0.3	-0.7	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
78~104 週	0.4	0.4	0.5	0.4	0.2	0.4	0.4	0.4
0~104 週	2.1	3.4	4.0	4.0	2.4	2.4	4.0	3.8

(分散分析の結果、有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与開始から 26 週まで対照群に比べて投与群の雄において体重の高値を示した。その他、雌雄とも検体投与による影響は認められなかった。

[申請者注] 投与 26 週までの投与群雄の高体重について、その原因は不明であるが、悪影響を示唆する変化とは思わない。

摂餌量； 全動物の飼料残量を毎日計量し、摂餌量を 1 週毎に算出した。投与期間中、各群雌雄で各々大差なかった。

眼視鏡検査； 全動物を対象に投与開始前及び投与 4、13、26、52 週後に散瞳薬投与後に直接型検眼鏡を用いて検査した。

各群、雌雄とも投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前及び投与 4、13、26、52、78、102 週後全動物を 1 夜絶食し、各犬の頭部又は頸部静脈から採血し、赤血球沈降速度 (ESR)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、平均赤血球容積 (MCV)、プロトロンビン時間 (PT)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) 及び白血球百分比を測定した。
対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		5mg/kg/日		50mg/kg/日		250mg/kg/日	
			雄		雌		雌	
	52	78	52	78	52	78	52	78
Ht		↑ 109	↑ 113			↓ 90		
Hb		↑ 105	↑ 114			↓ 89		
RBC			↑ 113			↓ 89		
MCV	↑ 107	↑ 108						
WBC			↓ 78					↓ 78
好中球数			↓ 76					

分散分析法 ↑ ↓ : P<0.05,
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

統計学的有意差の認められた項目があったが、検査結果はすべて正常範囲内で、検体投与による影響は認められなかった。対照群 1 匹及び 5 mg/kg 群の 1 匹で投与開始前検査から全投与期間にわたり PT の高値がみられたが、検体投与に関連の無い遺伝的素因に関係すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査;上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて尿素、糖、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)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ビリルビン、コレステロール、ナトリウム、カリウム、総蛋白及び電気泳動蛋白分画を検査した。

対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	投与群、性別 検査時期 (週)		5mg/kg/日						50mg/kg/日		250mg/kg/日			
			雄			雌			雌		雄		雌	
	52	78	102	52	78	102	52	78	78	102	52	78		
糖								↑107						
ALP		↓60		↓31	↓36		↓56				↓44	↓45		
GOT			↑119							↑144				
LDH	↓77		↑119							↑144				
コレステロール	↓77													
ナトリウム		↑102								↑101				
総蛋白										↓87	↓91			
アルブミン						↑122								

分散分析法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01、↑: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

統計学的有意差の認められた項目があったが、検査結果はすべて正常範囲内で、検体投与による影響は認められなかった。

尿検査; 投与開始前及び投与4、13、26、52、78、102週に全動物を対象として17時から翌朝9時までの時間採尿し、pH、比重、総還元性物質、糖、蛋白、ケトン体、胆汁色素、ウロビリル、潜血を検査し、また沈渣を検鏡した。

各群、雌雄とも検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

臓器重量; 投与終了時に全動物を対象として、解剖した後、脳、下垂体、心、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、前立腺、子宮及び甲状腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄			雌		
検査時期	104 週			104 週		
投与群 (mg/kg/日)	5	50	250	5	50	250
最終体重						
心臓 重量				↓ 86		
脾臓	重量	↑ 226				
	対体重比	↑ 189		↓ 60	↓ 55	
前立腺 対体重比			↓ 60			

分散分析法 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

各群、雌雄とも、統計学的有意差を示したいずれの項目も、投与量と変化の程度に相関が認められず、投与に関連する影響とは認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を対象として検査を行った。各群、雌雄とも投与に関連した特記すべき肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に全動物を対象として、重量測定臓器を含め、動脈、気管、気管支、脾臓、食道、胃、十二指腸、結腸、盲腸、回腸、胆のう、リンパ節、乳腺、骨格筋、胸腺、膀胱について病理標本作製し、検鏡した。

各群、雌雄とも、主要臓器の病変及び発生頻度は背景変動の範囲であり、検体投与による特異的病変は認められなかった。

次頁に各群における病変及び発生頻度を示す。

以上、フルオリミド原体のイヌを用いた 104 週間経口投与による慢性毒性試験において高投与量の 250 mg/kg においても毒性影響は認められなかった。従って、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg/日と判断する。*

*[申請者注] 原報に記載が無かったので申請者が判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織所見（発生頻度）

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)	0	5	50	250	0	5	50	250
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
下垂体	嚢胞	2	1		1	1	2	2	2
	充血					1			
甲状腺	リンパ球浸潤	1	1		1				1
	濾胞増生			2	1		1	2	
肺	リンパ球浸潤	1				1			
	リンパ球増生								1
	巣状線維化								1
肝臓	巣状線維化			1					
	空胞化						1	1	
腎臓	嚢腫	1							
	遠位尿細管上皮の脂肪空胞化		2		1	1	2	1	3
	リンパ球浸潤				1			1	
	ネフローゼ					1			1
副腎	皮質肥大				1				
	嚢胞								1
脾臓	充血	4	4	4	4	4	4	3	4
胸腺	嚢胞	1			1				
胃	石灰沈着	1							
	嚢胞								1
前立腺	リンパ球浸潤	1	1	1	1				
精巣	リンパ球増生		1						
卵巣	脂肪変性を伴った黄体								1
気管	石灰沈着		1	1					
膀胱	リンパ球増生	1	1						

空欄は発生なし

3) マウスにおける飼料混入投与による発癌性試験

(資料 T-30)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度：

試験動物：CD-1 系マウス，1 群雌雄各 50 匹，開始時 6～7 週齢

試験期間：24 カ月

投与方法：検体を 0、200、2000 及び 6000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂取させた。(尚、200 ppm 飼料は、検体濃度を確保する為に検体添加量を 10%増しとした)。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 1 日 3 回観察した。

検体投与に関連する所見として、2000 及び 6000 ppm 群の雌で投与 52 週以降に角膜混濁の発生率が増加し、同群雄で投与 79～104 週間に眼の異常所見の発生率が増加した。また、2000 及び 6000 ppm 群雌雄の多くの動物で投与 3 カ月以降に被毛の黄色化を認めた。

試験終了時の死亡率は、対照群、200、2000 及び 6000 ppm 群の雄で 54.0、70.0、50.0 及び 34.0%、また、雌で 46.0、58.0、56.0 及び 58.0%であった。

体重変化；投与開始から 14 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

投与期間を通じた体重の推移を次頁に表示する。

6000 ppm 群雌雄の平均体重は対照群と比べ軽度低下し、雄は投与期間の大半を通じて、また、雌は投与 52 週以降に統計学的有意差を認めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重 (g)

性 別	雄				雌			
	0(対照)	200	2000	6000	0(対照)	200	2000	6000
投与群 (ppm)								
13 週	34	35	34	33**	28	28	27	27
54 週	41	42	40	38**	33	33	33	31**
78 週	40	42	39	38**	34	34	33	32**
104 週	39	40	39	38	34	33	34	33

*:p<0.05、**:p<0.01 (Dunnett の多重比較検定又は Bonferoni 修正不等分散の Student t 検定)

摂餌量及び食餌効率；投与開始から 14 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回全ての生存動物の摂餌量を測定した。食餌効率は投与 1～14 週について算出した。6000 ppm 群の雌雄の平均摂餌量は、体重 kg 当りの一日摂取量で示した場合、対照群と比較して軽度の増加傾向を示し、統計学的有意差が散見された。しかし、1 匹当りの一日摂取量で示した場合、6000 ppm 群の雌雄は対照群と同等か、時折、軽度の減少が認められた。食餌効率には検体投与と関連のある影響は明らかでなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与量から算出した 1 日当りの平均検体摂取量を以下に示す。

投与群 (ppm)		200	2000	6000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	27.7	278.6	941.6
	雌	35.9	370.7	1118.1

血液学的検査；投与後 12、18 及び 24 カ月に各群雌雄各 10 匹を対象として絶食・絶水下で眼窩静脈叢から血液を採取し、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT) 及び白血球百分率*を測定した。
*：12 及び 18 カ月の検査は対照群及び 6000 ppm 群のみで行った。次頁に対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を示す。なお、雄では統計学的有意差のみられた項目がなかったので雌のみを示す。
2000 及び 6000 ppm 群の雌で各測定時期に有意な増減が散見されたが、いずれの変化にも一定の傾向はなく、検体投与に関連する変化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日本農業株式会社にある。

性別	雌								
	12 カ月			18 カ月			24 カ月		
検査時期									
投与群(ppm)	200	2000	6000	200	2000	6000	200	2000	6000
RBC			↓91						
Hb			↓89						↓88
Hct		↓94	↓89						↓86
MCV		↓95							
MCH						↓95			
PLT					↓65		a)	a)	a)
白血球百分率 分葉球	—	—	↓80	—	—		b)	b)	
リンパ球	—	—	↑107	—	—				
好酸球	—	—	*	—	—				
単球	—	—	↓50	—	—				
好塩基球	—	—	*	—	—				

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

↓ ↑ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 (student の t 検定)

* : 統計処理上有意差を認めたが、変動率は算出出来なかった。

— : 検査を実施せず。

a) : 測定したが、測定機器不調のため値を報告しなかった。

b) : 検査したが、報告しなかった。

雄では統計学的有意差のみられた項目がなかったので表示を省略した。

臓器重量 ; 投与終了時の全生存例を対象として解剖した後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓 (胆嚢を含む)・卵巣、精巣及び脾臓の重量を測定した。また、相対重量 (対体重比及び対脳重量比) も算出した。

以下に対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄			雌		
	200	2000	6000	200	2000	6000
最終体重						
心臓	重量	↓89	↓85			
	対体重比					
	対脳重量比	↓89	↓88			
腎臓	重量		↓85			↓88
	対体重比		↓89			
	対脳重量比		↓84			↓92
脾臓	重量					↓47
	対体重比					↓50
	対脳重量比					↓49

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01 (student の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2000 及び 6000 ppm 群の雌雄において、心臓、腎臓、脾臓などに有意な変化がみられたが、肉眼的あるいは病理組織学的検査において投与に関連するような所見はみられず、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。尚、6000 ppm 群の雌の脾臓重量の低下は、対照群の雌の脾臓重量の高値に起因していると考えられる。

肉眼的病理検査;途中死亡例及び途中切迫屠殺例を含む全動物を対象として検査を行った。角膜混濁の発生状況を次表に示す。

角膜の混濁・不透明の発生頻度

性 別	雄								雌							
	0		200		2000		6000		0		200		2000		6000	
投与量 (ppm)	FD	TS	FD	TS	FD	TS	FD	TS	FD	TS	FD	TS	FD	TS	FD	TS
検査動物数	27	23	35	15	25	25	17	33	23	27	29	21	28	22	29	21
軽微	0	3	1	1	2	2	0	6	1	2	1	3	2	2	6	1
軽度	1	0	3	2	2	2	2	7	2	0	4	2	3	5	4	4
中等度	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1

FD: 途中死亡及び切迫屠殺動物, TS: 最終計画屠殺動物

検体投与に関連する所見として 6000 ppm 群の雌雄の生存例及び同群雌の途中死亡例で、主に右眼角膜の不透明や混濁の発生率増加が認められた。同所見は 200 及び 2000 ppm 群でもわずかにみられたが、これらは加齢に伴って発生した変化であり、生物学的変動の正常範囲内にあると考えられた。

病理組織学的検査;全群の途中死亡動物、切迫屠殺動物及び対照群ならびに 6000 ppm 投与群の投与終了時の全生存動物を対象として、上記重量測定臓器を含め大動脈、大腿骨、大腿骨骨髓、眼球*及び視神経*、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺*及び気管支、縦隔リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、膵臓、下垂体、前立腺及び精嚢、精巢上体、唾液腺及び顎下リンパ節、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、胸骨、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、肉眼的異常部位*、腫瘤*及び周辺のリンパ節*について病理標本を作製し、鏡検した。また、200 及び 2000 ppm 投与群の全生存動物については肝臓、腎臓及び*印の臓器・組織について検査した。

検体投与に関連する所見として 6000 ppm 群の雄並びに 2000 及び 6000 ppm 群の雌の主に右眼で軽度～中等度の角膜炎の発生率増加が認められ、検体投与に関連する変化と考えられた。この変化は、主に片側性なので全身的な毒性によるものとは考えられず、右眼窩静脈叢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

採血後に動物が検体を含有する飼料の付着した肢で眼を擦ったことによる局所的機械的刺激に起因して生じたものと推察された。角膜炎の発生率を以下に示す。

性 別	雄				雌			
	0	200	2000	6000	0	200	2000	6000
投与量 (ppm)	0	200	2000	6000	0	200	2000	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
角膜炎	5* (1)	6 (1)	7* (2)	16* (1)	2	4 (1)	9* (1)	10 (2)
軽微	0	1	5	4	0	1	4	5
軽度	5	4	2	6	2	2	3	3
中等度	0	1	0	6	0	1	2	2

*両側性変化を有する 1 個体を含む。

(): 左眼のみ片側性の個体数

その他の眼の変化として 6000 ppm 投与群雌雄で白内障及び網膜症の発生率がやや増加したが、用量反応性はなく、自然発生病変と考えられた。

その他の非腫瘍性変化として、対照群を含む各群の動物で種々の臓器に変性、炎症性、増殖性の病変がみられたが、いずれも本系統の動物で加齢に伴って発生する変化であり、生物学的変動の正常範囲内であることから、検体投与との関連はないと考えられた。

腫瘍性病変として、対照群を含む各群で悪性リンパ腫（リンパ芽球性及び濾胞中心細胞性）、血管肉腫、組織球肉腫、肝臓細胞腺腫、肝臓細胞癌、肺胞／細気管支上皮腺腫、肺胞／細気管支上皮癌、良性間細胞腫、子宮ポリープ等が認められたが、発生分布や腫瘍型は各群共ほぼ同等であり、検体投与に関連する変化はなかった。副腎皮質の A 細胞腫及び卵巣の血管腫は、雌の 6000 ppm 群で 2 例発生したのに対し、対照群も含め他の群で認められなかったが、対照群と 6000 ppm 群の間には有意差は認められなかった。

各群における腫瘍をもつ動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次頁の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0(対照)	200	2000	6000	0(対照)	200	2000	6000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍	良性	28	29	19	22	18	16	19	23
	悪性	15	15	11	7	17	24	18	12
腫瘍総数		43	44	30	29	35	40	37	35
腫瘍をもつ動物数		33	34	27	24	28	29	31	28

以上の結果から、フルオリミド原体のマウスを用いた 24 カ月飼料混入投与による発がん性試験における影響として、雌雄の 6000 ppm 群で体重及び摂餌量の変化がみられ、病理組織学的検査において雄の 6000 ppm 及び雌の 2000 ppm 以上の群で角膜炎が認められた。また、2000 ppm 以上の投与群で症状観察時に角膜混濁、被毛の黄色化が認められたことから、最大無作用量は 200 ppm (雄：27.7 mg/kg/日、雌：35.9 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないと考えられる。

[申請者注] 無毒性量も雌雄ともに 200 ppm と考える。

次頁以降に非腫瘍性、腫瘍性病変の分布表を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，1/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm		
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中	
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18	
脳	膿瘍	0	0	0	1	0	1	0	0	
	上皮嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	出血	0	1	0	0	0	0	0	1	
	石灰沈着	8	3	0	0	0	2	4	0	
頸部脊髄	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	
肺	肺泡マクロファージ	1	3	(15) 0	2	(25) 2	2	2	2	
	アミロイドーシス	0	1	0	0	0	0	0	0	
	鬱血	0	3	0	4	0	0	0	0	
	肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	出血	0	2	0	0	1	0	1	1	
	間質性肺炎	10	9	4	5	7	7	13	7	
	リンパ球浸潤	4	0	0	3	2	1	0	1	
	色素沈着を伴うマクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胸膜炎	0	0	0	0	0	1	3	0	
	血管の石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肺泡中隔細胞の増生	1	0	1	3	1	1	0	1	
	甲状腺	アミロイドーシス	3	3	0	8	0	8	3	8
		コロイド嚢胞	3	0	0	1	0	0	6	0
増生		0	0	0	0	0	0	1	0	
炎症		1	0	0	1	0	0	0	1	
上皮小体	アミロイドーシス	(15) 1	(20) 1	0	(14) 0	0	(15) 0	(18) 0	(12) 0	
	リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	
肝臓	アミロイドーシス	2	4	(15) 0	6	(25) 0	6	1	5	
	被包性線維症	0	1	0	0	0	0	0	0	
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	
	異形成	0	1	0	0	0	0	0	0	

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：マウス，性別：雄，2／10〕

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
肝臓	髄外造血	0	0	(15) 0	2	(25) 0	1	0	0
	増生	0	0	0	1	0	0	1	2
	炎症	13	9	9	6	17	1	20	4
	細胞分裂像の増加	0	0	0	0	1	0	1	0
	リンパ球浸潤	1	0	0	1	1	1	1	0
	壊死	0	2	0	2	1	2	1	2
	変異増殖巣 (好塩基性)	0	0	0	0	1	0	0	0
	変異増殖巣 (好酸性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ヘルニア	0	0	0	1	0	0	0	0
	細胞腫大及び巨大核	3	0	0	5	2	2	3	4
胆嚢	自己融解	(22) 0	(24) 0	0	(32) 1	0	3	0	(16) 2
	増生	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	膿瘍	0	0	(15) 0	1	(25) 0	2	0	0
	アミロイドーシス	4	7	1	11	2	10	4	8
	自己融解	0	0	0	1	0	1	0	0
	嚢胞	1	1	0	1	0	0	1	0
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	水腎症	0	1	0	0	0	2	0	2
	リンパ球浸潤	1	1	0	1	0	1	2	0
	石灰沈着	8	6	7	11	5	1	4	2
	慢性腎臓炎	20	14	12	16	17	9	29	10
	動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎盂腎臓炎	0	0	0	4	0	1	0	1
	腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	1
ネフローゼ	0	0	0	2	0	2	0	2	

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，3/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
胃	前胃部：増生	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症	0	0	0	0	0	1	0	1
	角化上皮の嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃部：アミロイドーシス	0	1	0	0	0	1	1	1
	嚢胞状増生	0	0	0	0	0	0	1	0
	鬱血	0	1	0	0	0	0	0	0
	異形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	増生	2	0	0	2	0	0	1	0
	炎症	5	1	0	1	0	1	0	0
	壊死	0	1	0	2	0	1	0	1
	動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸	アミロイドーシス	1	2	0	5	0	5	1	4
	自己融解	0	1	0	4	0	1	0	1
	リンパ増生	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸	アミロイドーシス	3	5	0	9	0	(24) 8	3	4
	自己融解	0	0	0	2	0	1	0	2
	リンパ増生	1	0	0	0	0	0	0	0
回腸	アミロイドーシス	4	6	0	12	0	11	9	9
	自己融解	0	1	0	1	0	0	0	0
	蠕虫症	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	1	0	1	0	1
盲腸	自己融解	0	1	0	0	0	(24) 0	0	2
	蠕虫症	0	0	0	1	0	1	0	0
	炎症	0	0	0	0	0	1	0	1

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，4 / 10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
盲腸	尿管炎	0	0	0	1	0	(24) 0	0	0
結腸	蠕虫症	1	0	0	3	0	5	1	0
膀胱	自己融解	0	0	0	2	0	0	(31) 0	0
	結石	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱炎	0	3	0	5	0	4	1	4
	出血	0	0	0	4	0	1	0	1
	リンパ球浸潤	5	4	0	0	0	3	6	1
	精巣	アミロイドーシス	0	2	(1) 0	3	(2) 0	3	3
無精子症		0	0	0	0	0	0	1	0
変性		13	9	1	10	2	6	12	5
間質細胞増生		0	0	0	0	0	0	2	0
炎症		0	0	0	0	0	0	0	1
石灰沈着		8	2	0	3	2	3	7	2
血管の石灰沈着		2	1	0	0	0	0	0	0
血管拡張		0	0	0	0	0	1	0	0
精巣上体	嚢胞状拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	管腔内に細胞の残屑	5	2	0	4	0	3	9	2
	精子形成減少	12	9	0	9	0	6	9	6
精囊	膿瘍	0	0	(5) 0	2	(7) 0	0	0	0
	嚢胞状拡張	6	5	2	7	4	4	2	1
	リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	精囊炎	4	7	0	7	0	4	4	6
前立腺	膿瘍	0	0	0	2	0	(24) 0	0	0
	増生	0	0	0	1	0	0	0	0

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，5/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
前立腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	前立腺炎	2	5	0	8	0	2	1	8
脾臓	アミロイドーシス	2	(26) 1	(1) 0	1	(2) 1	3	2	4
	被包性線維症	0	0	0	0	1	0	1	0
	髄外造血亢進	3	3	0	9	0	4	1	4
	リンパ増生	2	0	0	1	0	0	0	0
	血栓症	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺領域	嚢胞	1	(25) 0	0	1	0	0	2
	細網細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	0
	生理的退縮	0	0	0	3	0	3	0	2
	リンパ増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	切片上に胸腺組織なし	9	15	0	20	0	13	7	7
リンパ節	髄外造血	(0) 0	(0) 0	0	(2) 0	0	(1) 1	(0) 0	(0) 0
	反応性増生	0	0	0	1	0	0	0	0
腋窩		(0)	(1)		(1)		(0)	(0)	(0)
リンパ節	細網細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	0
腸骨	リンパ節	(0) 0	(0) 0	0	(1) 0	0	(1) 0	(0) 0	(2) 1
	反応性増生	0	0	0	1	0	0	0	1
縦隔	リンパ節	0	(24) 0	0	(34) 0	0	(20) 2	(28) 0	0
	鬱血	0	0	0	2	0	0	1	0
	髄外造血	0	1	0	0	0	1	0	1
	細網細胞増生	0	2	0	0	0	0	0	0
	リンパ増生	2	0	0	0	0	0	0	0

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物: マウス, 性別: 雄, 6/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
縦隔 リンパ節	動脈周囲炎	0	(24) 1	0	(34) 0	0	(20) 0	(28) 0	0
	褐色色素	0	0	0	1	0	0	0	0
	形質細胞浸潤	2	0	0	0	0	1	1	0
	反応性増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜 リンパ節	アミロイドーシス	(22) 0	(24) 3	0	(33) 5	0	(24) 3	2	(16) 3
	自己融解	0	1	0	1	0	0	0	0
	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1
	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	3	0	0	2	0	0	3	1
	出血	0	0	0	2	0	0	1	0
	細網細胞増生	0	2	0	0	0	0	1	0
	リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	2	1
	リンパ減少	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ増生	2	0	0	2	0	1	1	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	形質細胞浸潤	2	1	0	0	0	0	2	0
	反応性増生	1	0	0	0	0	0	1	0
	血管拡張	3	0	0	3	0	1	1	2
	腫瘍周囲の リンパ節	形質細胞浸潤	(2) 0	(6) 1	(1) 0	(9) 0	(2) 0	(1) 0	(2) 0
反応性増生		0	0	0	0	0	0	0	1
下顎 リンパ節	アミロイドーシス	1	(26) 0	0	(33) 0	0	0	0	0
	髄外造血	1	0	0	0	0	0	2	1
	細網細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	1

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

(): 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，7/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
下顎 リンパ節	リンパ増生	2	(26) 0	0	(33) 0	0	1	0	0
	褐色色素	1	0	0	1	0	0	0	0
	形質細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	0	1
	反応性増生	0	0	0	0	0	0	2	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	ラ氏島細胞増生	1	1	0	1	0	0	0	2
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓炎	0	0	0	1	0	2	0	0
	慢性動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺	リンパ球浸潤	4	2	0	2	0	1	5	3
皮膚	表皮肥厚	0	0	0	1	(1) 0	0	0	0
	皮膚炎	1	0	0	1	0	0	1	1
	壊死性皮膚炎	0	2	0	0	0	3	0	2
	浮腫	0	0	0	1	0	0	1	0
	角化亢進	0	0	0	1	0	0	0	0
耳介皮膚	皮膚炎	(1) 1	(0) 0	0	(0) 0	(1) 0	(2) 1	(2) 1	(0) 0
	壊死性皮膚炎	0	0	0	0	1	0	1	0
	表皮の滲出物	0	0	0	0	0	1	0	0
尾部の皮膚	皮膚炎	(0) 0	(0) 0	(1) 1	(3) 0	0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
	壊死性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0
皮下組織	出血	(0) 0	(1) 1	0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
腹部 軟部組織	腹膜炎	(0) 0	(1) 0	0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	(1) 1
肢部 軟部組織	炎症	(0) 0	(1) 1	0	(1) 0	0	(1) 1	(0) 0	(0) 0

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，8 / 10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104 週	途中	104 週	途中	104 週	途中	104 週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
尾部 軟部組織	壊死	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	0	(1) 1	(0) 0	(0) 0
心臓	アミロイドーシス	3	4	0	7	0	8	3	7
	石灰沈着	0	1	0	0	0	1	0	0
	慢性心筋炎	7	2	0	7	0	2	7	2
	動脈周囲炎	1	1	0	0	0	0	3	0
	心膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈血栓	2	2	0	1	0	0	0	3
	血栓	0	0	0	1	0	1	0	2
大動脈	リンパ球浸潤	1	(26) 0	0	(34) 0	0	0	0	0
骨格筋	萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
	変性	0	0	0	0	0	1	0	0
	慢性筋炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	急性筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	嚢胞	2	(22) 1	0	(33) 1	0	(23) 0	(31) 0	(16) 0
	増生	0	0	0	0	0	2	1	0
副腎皮質	A 細胞増生	7	2	0	(34) 6	0	0	14	3
	アミロイドーシス	2	4	0	10	0	10	3	8
	髓外造血	0	1	0	1	0	0	0	0
	出血性嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	肥大	3	2	0	2	0	0	2	0
	増生	3	1	0	1	0	0	5	1
	空胞化	2	1	0	0	0	0	3	1
褐色変性	8	5	0	2	0	2	4	1	

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雄，9/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		23	27	0	35	0	25	32	18
副腎髓質	増生	(20) 2	(25) 0	0	(32) 0	0	(24) 0	(31) 0	(17) 0
眼	自己融解	0	0	(15) 0	1	(25) 0	1	0	0
	結膜炎	0	0	1	1	0	1	1	0
	白内障	1	1	0	2	0	0	7	2
	虹彩毛様体炎	0	0	1	1	1	0	2	1
	角膜炎	1	4	2	4	3	4	14	2
	石灰沈着	4	5	1	5	4	2	8	1
	汎眼球炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	網膜症	1	0	0	0	4	0	1	1
	虹彩後癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
	眼球瘍	1	0	1	2	1	1	0	1
視神経	炎症	(21) 0	(18) 0	(13) 0	(21) 1	(23) 0	(15) 0	(31) 0	(15) 0
大腿骨骨髓	細胞密度の増加	0	0	0	2	0	0	0	0
	細胞密度の減少	0	1	0	0	0	0	0	0
胸骨骨髓	浮腫	1	0	0	0	(1) 0	0	0	0
	細胞密度の増加	0	0	0	2	0	1	0	0
	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化	0	0	0	0	1	0	0	0
骨	骨折	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	0	(0) 0	(1) 1	(0) 0
頭蓋骨	骨折	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	0	(1) 1	(0) 0	(0) 0
腸間膜	腹膜炎	(0) 0	(0) 0	0	(1) 1	0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
坐骨神経	軸索変性	8	2	0	3	0	2	12	1
陰茎	炎症	(0) 0	(2) 2	0	(4) 3	0	(1) 1	(0) 0	(2) 2

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変発生分布表 (動物: マウス, 性別: 雄, 10/10)

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104 週	途中	104 週	途中	104 週	途中	104 週	途中
	検査動物数	23	27	0	35	0	25	32	18
包皮腺	炎症	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	0	(0) 0	(1) 1	(0) 0
尿道球腺	膿瘍	(0) 0	(1) 0	0	(0) 0	0	(1) 1	(0) 0	(1) 0
	嚢胞状拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
凝固腺	嚢胞状拡張	(2) 2	(0) 0	0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	(0) 0

途 中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

() : 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物: マウス, 性別: 雌, 1/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
脳	出血	0	0	0	0	0	2	0	0
	石灰沈着	4	2	0	1	0	0	2	3
	水頭症	1	0	0	0	0	0	0	0
気管	滲出物	0	0	0	1	0	0	0	0
	気管炎	0	0	0	1	0	0	0	0
頸部脊髄	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
腰部脊髄	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟化	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	肺胞マクロファージ	2	2	(21) 1	3	(22) 3	1	0	0
	アミロイドーシス	0	0	0	1	0	0	0	0
	気管支肺炎	0	1	0	0	0	0	0	1
	鬱血	0	1	0	0	0	2	0	0
	肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	1	0	3	1	2	1	1
	間質性肺炎	9	7	5	6	6	6	6	7
	リンパ球浸潤	4	0	1	2	3	1	0	0
	色素沈着を伴うマクロファージ	0	0	0	1	0	0	0	0
	空胞状マクロファージ	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸膜炎	0	0	0	1	1	0	1	0
	血管の石灰沈着	1	0	0	0	0	1	0	0
	肺胞中隔細胞の増生	2	0	2	0	1	0	3	0
	無気肺	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	アミロイドーシス	(26) 2	3	0	5	0	(27) 0	2
コロイド嚢胞		2	2	0	0	0	1	1	1
炎症		1	1	0	1	0	0	0	0

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

(): 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，2/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
甲状腺	動脈周囲炎	(26) 1	2	0	0	0	(27) 0	0	0
上皮小体	アミロイドーシス	(16) 1	(14) 2	0	(19) 3	0	(14) 0	(16) 0	(17) 4
	増生	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	アミロイドーシス	1	2	(21) 0	3	(22) 0	1	0	3
	胆管増生	0	1	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
	変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血	1	0	1	2	0	2	0	3
	増生	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症	14	7	6	6	13	6	12	2
	細胞分裂像の増加	0	0	1	0	1	0	0	0
	クッパー細胞増生	0	2	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	4	0	1	1	0	0	2	0
	壊死	1	2	0	3	0	3	0	3
	単細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	空胞化	0	0	0	1	0	2	0	1
	脂肪空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
	変異増殖巣 (好酸性)	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	細胞腫大及び巨大核	0	0	0	0	0	0	1	0
胆嚢	自己融解	0	1	0	3	0	2	0	(26) 0
腎臓	アミロイドーシス	2	6	(21) 1	7	(22) 1	2	0	10
	自己融解	0	0	0	1	0	0	0	1
	被包性線維症	0	0	0	0	0	0	0	1

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，3/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
腎臓	嚢胞	0	0	0	(21)	0	(22)	0	1
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	水腎症	0	0	0	0	0	0	1	0
	硝子滴	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	6	2	2	1	2	0	0	0
	石灰沈着	0	1	0	0	2	1	0	1
	慢性腎炎	11	12	9	13	13	12	19	16
	褐色色素	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎盂炎	0	0	0	1	0	2	0	0
	ネフローゼ	0	0	0	3	0	2	0	0
胃	前胃部：自己融解	0	1	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	1	0	1
	腺胃部：アミロイドーシス	1	1	0	2	0	0	0	0
	嚢胞状増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0
	増生	3	2	0	2	0	0	1	0
	炎症	1	1	0	2	0	0	0	1
	壊死	0	0	0	1	0	1	0	1
十二指腸	アミロイドーシス	1	3	(1)	6	0	2	0	3
	自己融解	0	1	0	1	0	2	0	0
	リンパ増生	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	アミロイドーシス	1	4	0	6	0	2	0	8
	自己融解	0	1	0	1	0	3	0	0
回腸	アミロイドーシス	6	4	0	10	0	4	6	12
	自己融解	0	1	0	0	0	1	0	0

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物; マウス, 性別: 雌, 4/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
回腸	リンパ増生	1	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	アミロイドーシス	0	1	0	0	0	0	0	0
	自己融解	0	1	0	1	0	0	0	0
	炎症	0	0	0	1	0	1	0	3
結腸	アミロイドーシス	0	1	0	0	0	0	0	0
	自己融解	0	1	0	0	0	0	0	0
	蠕虫症	0	1	0	3	0	1	0	0
直腸	蠕虫症	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱	自己融解	0	1	0	2	0	0	0	0
	膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	20	7	0	12	0	7	13	12
子宮	子宮腺筋症	0	0	(14) 0	0	(21) 0	0	1	0
	アミロイドーシス	0	1	0	1	0	0	0	0
	嚢胞状拡張	6	4	5	6	4	7	7	2
	嚢胞状増生	13	2	6	5	14	2	7	3
	子宮内膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	血液嚢胞	0	0	0	0	0	3	0	0
	血管拡張	0	1	1	1	2	1	0	1
脾臓	アミロイドーシス	(26) 1	3	(4) 0	5	(2) 0	1	0	6
	被包性線維症	0	1	0	0	0	0	0	0
	細網細胞増生	0	1	0	0	0	0	1	0
	髄外造血亢進	1	4	1	7	0	6	0	9
	梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

(): 検査動物数

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス、性別：雌、5/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
脾臓	リンパ増生	(26) 6	1	(4) 2	0	(2) 1	0	1	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺領域	アミロイドーシス	0	1	0	1	0	0	(20) 0	0
	鬱血	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1
	細網細胞増生	0	1	0	1	0	0	0	0
	生理的退縮	0	1	0	2	0	4	0	2
	リンパ減少	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ増生	3	3	0	0	0	3	5	3
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	切片上に胸腺組織なし	10	7	0	7	0	4	1	8
	血管拡張	0	0	0	1	0	0	1	1
	リンパ節	嚢胞	(1) 1	(1) 0	0	(5) 0	0	(2) 0	(0) 0
髄外造血		1	0	0	0	0	0	0	0
反応性増生		0	0	0	1	0	0	0	0
腋窩 リンパ節	細網細胞増生	(0) 0	(1) 1	0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	(1) 0
縦隔 リンパ節	アミロイドーシス	(26) 0	2	0	(28) 1	(1) 0	(24) 0	0	(27) 0
	鬱血	0	1	0	0	0	1	0	3
	赤血球貪食	0	0	0	1	0	0	0	0
	髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	1
	血液嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	細網細胞増生	0	1	0	2	0	0	0	0
	リンパ増生	1	0	0	0	0	0	2	1
形質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

表2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物: マウス, 性別: 雌, 6/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
縦隔リンパ節	血管拡張	(26) 1		0	(28) 0	(1) 0	(24) 3	0	(27) 1
腸間膜リンパ節	膿瘍	(26) 0	(22) 1	(2) 0	(27) 0	0	0	0	(28) 0
	アミロイドーシス	0	2	0	4	0	1	1	5
	自己融解	0	2	0	0	0	1	0	0
	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄外造血	3	2	1	2	0	2	0	2
	出血	0	0	0	1	0	0	0	1
	細網細胞増生	0	2	1	0	0	0	1	0
	リンパ減少	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ増生	1	0	0	0	0	1	0	0
	壊死	0	1	0	0	0	1	1	1
	褐色色素	0	0	0	0	0	0	1	0
	形質細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	5	2	1	7	0	1	6	2
腫瘍周囲のリンパ節	髄外造血	(6) 1	(4) 0	(3) 0	(5) 0	(2) 0	(5) 1	(1) 0	(3) 1
	類洞の組織球増殖	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
下顎リンパ節	アミロイドーシス	0	0	0	(28) 1	0	0	(20) 0	0
	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	赤血球貪食	0	0	0	0	0	0	1	0
	髄外造血	1	1	0	1	0	1	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
	細網細胞増生	0	2	0	0	0	0	0	0

途中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

(): 検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，7/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
下顎 リンパ節	リンパ増生	1	0	(28) 0	0	0	(20) 0	0	0
	褐色色素	2	2	0	3	0	0	1	0
	形質細胞浸潤	1	1	0	0	0	0	1	2
	血管拡張	0	2	0	0	0	2	0	0
脾臓	浮腫	0	1	0	0	(1) 0	0	0	0
	ラ氏島細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	0	1	0
	脾炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺房の萎縮	1	1	0	0	0	0	1	0
唾液腺	肉芽性炎症	0	0	0	0	0	0	(20) 0	1
	リンパ球浸潤	5	5	0	4	0	5	8	3
乳腺領域	アミロイドーシス	0	1	(1) 0	2	0	0	0	1
	嚢胞状拡張	4	5	0	6	0	0	2	4
	嚢胞状増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	正常だが乳腺組織なし	5	0	0	2	0	1	2	0
皮膚	皮膚炎	1	0	(4) 1	0	0	1	0	0
	壊死性皮膚炎	1	1	0	0	0	1	0	1
	浮腫	0	0	0	2	0	0	0	0
	表皮嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

表2. 非腫瘍性病変発生分布表〔動物：マウス，性別：雌，8／10〕

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
検査動物数		27	23	0	29	0	28	21	29
尾部皮膚	急性皮膚炎	(1) 0	(2) 0	0	(0) 0	(1) 0	(1) 1	(1) 0	(0) 0
	壊死性皮膚炎	0	1	0	0	1	0	0	0
	表皮嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	アミロイドーシス	1	3	0	6	0	2	1	8
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	急性心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性心筋炎	5	2	0	2	0	1	2	4
	動脈周囲炎	2	0	0	2	0	0	0	0
	心膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈血栓	0	1	0	2	0	0	0	1
	血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
骨格筋	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性筋炎	2	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	嚢胞	0	(18) 1	0	(27) 0	0	(27) 0	0	0
	増生	2	0	0	0	0	1	1	0
	血管拡張	0	1	0	0	0	0	1	0
副腎皮質	A細胞増生	25	16	0	19	0	13	16	17
	アミロイドーシス	1	4	0	6	0	2	0	8
	髓外造血	0	0	0	0	0	1	0	1
	出血性嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
	肥大	0	1	0	0	0	0	1	2
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。（統計処理未実施）

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，9/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
	検査動物数	27	23	0	29	0	28	21	29
副腎皮質	石灰沈着	1	2	0	1	0	1	1	1
	褐色変性	18	16	0	14	0	15	18	12
	血管拡張	1	0	0	2	0	0	0	0
卵巣	アミロイドーシス	2	4	(1) 0	5	(5) 0	0	0	7
	嚢胞	1	12	1	23	3	13	1	13
	出血性嚢胞	1	0	0	1	1	2	0	1
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
眼	自己融解	0	2	(21) 0	0	(22) 0	2	0	1
	結膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1
	白内障	0	1	0	0	0	1	2	2
	虹彩毛様体炎	0	0	1	0	1	0	0	3
	角膜炎	1	1	2	2	5	4	2	8
	石灰沈着	6	2	4	4	8	5	3	5
	汎眼球炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	網膜症	1	0	2	1	4	4	4	2
	虹彩前癒着	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼球癆	3	0	2	2	0	2	2	1
視神経	軸索変性	(21) 0	(18) 0	(18) 1	(19) 0	(20) 0	(17) 0	0	(24) 0
大腿骨骨髓	細胞密度の増加	0	3	0	0	0	0	0	3
	細胞密度の減少	1	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	1

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2. 非腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，10/10]

臓器	病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
		104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
	検査動物数	27	23	0	29	0	28	21	29
胸骨骨髓	アミロイドーシス	0	0	0	(28) 0	0	0	0	1
	細胞密度の増加	0	3	0	0	0	0	0	3
	細胞密度の減少	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
骨	骨折	(0) 0	(1) 0	0	(0) 0	0	(1) 1	(0) 0	(1) 0
	骨化過剰症	0	1	0	0	0	0	0	0
大腿骨	骨線維症	0	1	0	1	0	0	0	5
	骨化過剰症	0	0	0	(28) 0	0	0	0	1
胸骨	骨線維症	1	3	0	4	0	2	2	4
	軸索変性	21	6	0	1	0	1	9	3

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。(統計処理未実施)

()：検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変発生分布表 [動物: マウス, 性別: 雄, 1/2]

良性・悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm		
			104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中	
			検査動物数		23	27	0	35	0	25	32
良性	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫#	10	3	(15) 8	3	(25) 8	2	10	1	
		肝臓	肝細胞腺腫#	4	4	(15) 3	5	(25) 4	1	6	2
			血管腫	0	0	0	1	0	0	1	0
	腎臓	腎細胞腺腫	0	0	(15) 0	0	(25) 1	0	0	0	0
	精巣	血管腫	1	0	(1) 0	0	(2) 0	0	0	0	0
		間細胞腫#	3	0	1	2	0	0	0	0	0
	前立腺	腺腫	0	0	0	0	0	(24) 0	0	1	
	脾臓	血管腫	0	(26) 0	(1) 0	0	(2) 0	0	1	0	
	腸間膜リンパ節	血管腫	(22) 0	(24) 0		(33) 0		(24) 1	0	(16) 0	
		リンパ管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	血管腫	0	0	0	1	(1) 0	0	0	0	
	耳介皮膚	線維腫		(1) 0	(0) 0		(0) 0	(1) 0	(2) 1	(2) 0	(0) 0
			副腎皮質	腺腫	0	1	0	(34) 1	0	0	0
			A細胞腺腫	0	0	0	2	0	0	0	0
	副腎髄質	褐色細胞腫	(20) 1	(25) 0		(32) 0		(24) 0	(31) 0	(17) 0	
	ハーダー腺	腺腫	(0) 0	(0) 0	(2) 2	(0) 0		(1) 1	(0) 0	(0) 0	
悪性	肺	肺胞/細気管支癌#	0	4	(15) 0	4	(25) 1	2	2	0	
		悪性中皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	肝細胞癌#	1	4	(15) 0	2	(25) 1	1	0	1	
		腎臓	腎細胞癌	1	0	(15) 0	0	(25) 0	0	0	0

途 中: 途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

() : 検査動物数

: 病変発生頻度に関して、生命表検定、Hoel-Walburg の"偶発性腫瘍"検定、Fisher の直接確率検定及び Cochran-Armitage の傾向検定が行われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス, 性別：雄, 2 / 2]

良性・悪性	臓器	腫瘍病変 検査動物数	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
			104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
			23	27	0	35	0	25	32	18
悪性	リンパ網内系	赤血病	(2) 0	(3) 0	(1) 1	(7) 0	(1) 0	(4) 0	(1) 0	(3) 0
		血管肉腫#	0	0	0	3	0	2	1	1
		悪性リンパ腫(濾胞中心細胞性)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫(リンパ芽球性)#	1	2	0	4	0	2	0	1
		組織球肉腫	1	1	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	横紋筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0

途 中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

()：検査動物数

#：病変発生頻度に関して、生命表検定、Hoel-Walburg の"偶発性腫瘍"検定、Fisher の直接確率検定及び Cochran-Armitage の傾向検定が行われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 4. 腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，1/2]

良性・悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
			104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
		検査動物数	27	23	0	29	0	28	21	29
良性	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫	5	1	(21) 2	6	(22) 9	1	5	5
			(26) 0	0	0	1	0	(27) 0	0	0
	甲状腺	濾胞腺腫	0	0	(21) 1	0	(22) 1	0	0	0
			1	0	0	0	0	0	1	2
	肝臓	肝細胞腺腫	0	0	(14) 0	0	(21) 0	0	0	0
			1	0	0	0	0	0	1	2
	血管腫#	血管腫	2	0	0	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	1	0	1
			0	1	1	0	0	1	1	0
			2	1	1	0	2	1	0	1
	子宮	線維種	2	0	0	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	1	0	1
			0	1	1	0	0	1	1	0
	ポリープ	ポリープ	2	1	1	0	2	1	0	1
			(1) 1	(1) 0	0	(1) 0	(1) 0	(2) 0	(0) 0	(1) 0
			0	1	0	0	0	1	0	0
	子宮頸	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0
			0	1	0	0	0	1	0	0
			0	0	0	0	1	0	0	0
	平滑筋腫	平滑筋腫	(26) 0	0	(4) 0	0	(2) 0	0	1	0
0			0	(4) 0	1	0	0	0	0	
0			0	0	1	0	0	0	0	
神経線維腫	神経線維腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
		0	0	0	1	0	0	0	0	
下垂体	腺腫	0	(18) 0	0	(27) 1	0	(27) 0	0	1	
		(0) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	
舌	乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	
		0	0	1	0	0	0	0	0	
副腎皮質	A細胞腺腫#	0	0	0	0	0	0	0	2	
		0	0	0	0	0	0	0	2	
副腎髄質	褐色細胞腫	(26) 0	(21) 1	0	(28) 0	0	(26) 0	(20) 0	(28) 0	
		0	1	0	0	0	0	0	0	
卵巣	腺腫	0	0	(1) 0	0	(5) 0	0	1	0	
		0	0	0	0	0	0	0	2	
		0	0	0	0	1	0	0	0	
血管腫#	血管腫#	0	0	0	0	0	0	0	2	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
莢膜腫	莢膜腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	0	0	

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

()：検査動物数

#：病変発生頻度に関して、生命表検定、Hoel-Walburg の"偶発性腫瘍"検定、Fisher の直接確率検定及び Cochran-Armitage の傾向検定が行われた。

表4. 腫瘍性病変発生分布表 [動物：マウス，性別：雌，2/2]

良性・悪性	臓器	腫瘍病変	0ppm		200ppm		2000ppm		6000ppm	
			104週	途中	104週	途中	104週	途中	104週	途中
			検査動物数		27	23	0	29	0	28
悪性	肺	肺胞/細気管支上皮癌#	0	1	(21) 1	3	(22) 0	2	0	0
	肝臓	肝細胞癌	0	0	(21) 0	1	(22) 0	0	0	0
	子宮	平滑筋肉腫#	0	0	(14) 0	0	(21) 1	1	0	0
	皮膚	扁平上皮細胞癌	0	1	(4) 0	0	0	0	0	0
	乳腺領域	腺癌#	1	1	(1) 1	0	0	3	1	1
	副腎皮質	A細胞癌	(26) 0	(21) 0	0	(28) 1	0	(26) 1	(20) 0	(28) 0
	ハーダー腺	腺癌	(0) 0	(0) 0	0	(0) 0	0	(0) 0	(0) 0	(1) 1
	リンパ 網内系	血管肉腫#	(7) 1	(5) 0	(2) 1	(14) 3	(2) 1	(8) 2	(1) 0	(8) 1
		悪性リンパ腫(濾胞中心細胞性)	2	1	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(リンパ芽球性)#	4	3	1	7	0	5	0	6
組織球肉腫#		0	1	0	5	1	1	1	1	
骨	骨肉腫	(0) 0	(1) 1	0	(0) 0	0	(1) 0	(0) 0	(1) 0	

途中：途中死亡動物及び切迫屠殺動物を示す。

()：検査動物数

#：病変発生頻度に関して、生命表検定、Hoel-Walburgの“偶発性腫瘍”検定、Fisherの直接確率検定及びCochran-Armitageの傾向検定が行われた。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットにおける飼料混入投与による 3 世代繁殖試験 (資料 T-19)

試験機関 :

報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 :

試験動物 : CD 系ラット 1 群雌雄各 30 匹、投与開始時 7~8 週齢

投与期間 : P 世代 : 投与開始から F₁b 児離乳時まで 29 週間

F₁ 世代 : F₁b 児離乳時から F₂b 児離乳時まで 29 週間

F₂ 世代 : F₂b 離乳時から F₃b 児離乳時まで 29 週間

投与方法 : 検体を 0、2,000、8,000 及び 32,000 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

摂餌量及び飼料中の設定濃度に基づき検体摂取量を算出した。

投与群 (ppm)		2,000		8,000		32,000	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
平均検体 摂取量 (mg/kg/ 日)	P 世代 (交配前 1~13 週)	149	170	604	670	2670	2936
	F ₁ 世代 (交配前 1~13 週)	180	202	832	912	3394	3845
	F ₂ 世代 (交配前 1~13 週)	171	191	756	856	3592	3675
	平均値	167	188	731	813	3219	3485

(申請者が交配前の各週の値を平均して計算した。)

方法及び試験項目 : 概要を後ろの頁にまとめて表示した。

一般状態及び死亡率 ; 全動物の全検査期間中一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認 ; 雌雄を 1 : 1 で同居させ、翌日以降膣栓又は膣垢中の精子の存在により交尾を観察した。妊娠は出産により確認した。

P 世代の母動物の初回分娩により得られた児動物 (F₁a 児) の離乳 (分娩後 25 日) が成立した日から数日後に P 世代の親動物を再び交配させ、F₁ 世代用の児動物 (F₁b 児) を得た。F₁ 世代及び F₂ 世代についても P 世代と同様に交配・妊娠・哺育を行い F₂a、F₂b 及び F₃a、F₃b を得た。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

繁殖に関する指標：交配、妊娠、出産及び離乳までの観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100$$

$$\text{繁殖率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{分娩率 (\%)} = \frac{\text{分娩動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{生後生存率 (\%)} = \frac{\text{生後 24 時間における生存児数}}{\text{総出生児数}} \times 100$$

$$\text{生後生存率 (\%)} = \frac{\text{生後 X 日における生存児数}}{\text{生後 24 時間における生存児数}} \times 100$$

X 日；生後 4、10、14、21 及び 25（離乳日）について算出。

臓器重量； F₁b 児の離乳後、P 世代の親動物から各群各性 10 匹を選び、臓器重量を測定した。F₁ 世代及び F₂ 世代の親動物についても同様に測定した。また、F₃b 児動物についても離乳時に各群各性 10 匹を対象に実施した。測定臓器は次の通りであり、また、対体重比も算出した。
副腎、脳、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、甲状腺、子宮

肉眼的病理検査；F₁a、F₂a、F₃a 及び F₃b 児動物を離乳後、F₁b 及び F₂b（32,000 ppm 群を除く）余剰児動物（継代用動物の選抜からもれた児動物）を離乳後、ならびに P 世代、F₁ 世代及び F₂ 世代の親動物をそれぞれの児動物の哺育終了後に剖検した。

病理組織学的検査；上記の臓器重量を測定した動物の主として対照群及び 32,000 ppm 群を対象として、重量測定臓器を含め
盲腸、十二指腸、眼球と視神経、心臓、回腸、リンパ節（頸部、腸間膜）、食道、脾臓、胃、胸腺、膀胱及び腫瘍部位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日本農薬株式会社にある。

統計解析； 対照群と投与群の差の検定は分散分析法、Student の t 検定、Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定、Fisher の直接確率法を用いて行われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法及び試験項目の概要を下表にまとめた。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (13 週)		体重、摂餌量、飲水量を週 1 回測定。食餌効率も算出。 1 次交配開始前の 10 日間、全群の雌について性周期を検査。
	1 次交配 (最長 16 日)	雌雄 1:1 で交配。交尾は膺垢中の精子の存在により確認 (妊娠 1 日)。	交配状況観察。
F _{1a} 児	妊娠 (3 週)		妊娠 1、3、7、14 及び 21 日に体重を測定。
	----- 出産 -----	----- (分娩後 1 日) -----	----- 出産状況の観察。 -----
F _{1a} 児	哺育 (25 日)		生存児数、死産児数、外表異常、性別の検査及び同腹児総体重を測定。 母動物の体重を分娩後 1、7、14、21、及び 25 日に測定。 児動物の生存児数及び同腹児総体重を生後 4、10、14、21 及び 25 日に測定。 生後形態分化の観察：毎日、全児動物について耳介の開展、被毛の発見、切歯萌出、眼瞼開裂の有無を観察。
	----- 離乳 -----		----- F _{1a} 児：機能検査 (聴覚性驚愕反射、瞳孔反射) の後、全例剖検。 -----
F _{1b} 児	2 次交配 (最長 21 日)	(1 次交配に準ずる)	(初回妊娠に準ずる)
	妊娠 (3 週)		-- (初回分娩に準ずる)
F _{1b} 児	----- 出産 -----		(母動物及び児動物の観察・検査は初回哺育時に準ずる)
	哺育 (25 日)		F _{1b} 児：機能検査 (F _{1a} 児に準ずる)
F ₁	----- 離乳 -----	- 離乳時に継代用に各腹から雄 2 匹、雌 2 匹、合計各群各性 30 匹を選抜	P 親動物の全例及び F _{1b} 余剰児動物を剖検。P 親動物の内、各性 10 匹を選び、臓器重量を測定後、その内主として対照群及び 32000ppm 群について病理組織学的検査を実施。
	生育 (13 週)		
F _{2a} 児	1 次交配 (最長 20 日)		
	妊娠 (3 週)		
F _{2a} 児	----- 出産 -----	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	哺育 (25 日)		
F _{2a} 児	----- 離乳 -----		
	2 次交配 (最長 20 日)		
F _{2b} 児	妊娠 (3 週)		
	----- 出産 -----		
F _{2b} 児	哺育 (25 日)		
	----- 離乳 -----		
F ₂		(32000ppm 群については全生存 F _{2b} 児動物を継代用とした。)	

(次頁へ続く)

(続き)

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F ₂	生育 (13 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	1 次交配 (最長 12 日)		
妊 娠 (3 週)			
--出産-----			
F _{3a} 児	哺 育 (25 日)		
--離乳-----			
F ₂	2 次交配 (最長 20 日)		
妊 娠 (3 週)			
--出産-----			
F _{3b} 児	哺 育 (25 日)	全 F _{3b} 児を剖検後、各群各性 10 匹について臓器重量を測定し、主として対照群と 32000 ppm 群について病理組織学的検査を実施。	
--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日本農薬株式会社にある。

結果：

世代		親：P, 児：F ₁ a				親：P, 児：F ₁ b			
投与量 (ppm)		0 (対照)	2000	8000	32000	0 (対照)	2000	8000	32000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	29	30	30	30
一般状態 雌雄		被毛の黄色化：2000～32000 ppm				被毛の黄色化：2000～32000 ppm			
死亡数		雌1例 (妊娠18日)	0	0	0	0	雄1例 (投与24週)	0	0
体重 ²⁾ 雌雄					雄：81*** 雌：93*** (交配前)				雄：81*** 雌：90*** (妊娠中)
摂餌量					雄：軽度減少	—	—	—	—
飲水量					雄雌とも軽度増加	—	—	—	—
性周期						—	—	—	—
交尾率 (%)	雄	93	97	93	100	97	97	100	93
	雌	100	100	93	100	100	100	100	97
妊娠率 (%) ¹⁾	雄	93	97	86	90	97	93	90	89
	雌	93	97	86	90	97	90	90	90
繁殖率 (%) ¹⁾	雄	87	93	80	90	93	90	90	83
	雌	93	97	80	90	97	90	90	87
妊娠期間									
妊娠動物数 ¹⁾	雄	26	28	24	27	28	27	27	25
	雌	28	29	24	27	28	27	27	26
最終体重 (g)	雄	736	685	755	622***	—	—	—	—
	雌	415	420	401	380	—	—	—	—
臓器重量 ²⁾			雄： 心189, 腎88, (前立腺188)	雌： 卵巢176	雄： 肺191, 肝077, 腎89, 副腎82, (脳117), (心1110), (精巣0119) 雌： 心188, 肝176, 副腎068(073), 卵巢175	—	—	—	—
肉眼的病理検査					胃壁の黄色化が雄4/10, 雌3/10例、うち盲腸内に黒色内容物を認めたものが雄3例, 雌2例	—	—	—	—
病理組織学的検査(例数/検査動物数)	食道角質化	雌1/10例	雌4/10例	雄8/9例 雌9/10例	雄9/9例 雌9/9例	—	—	—	—
	胃角質化	雌1/10例	雄8/10例 雌9/10例	雄7/9例 雌8/10例	雄7/10例 雌9/10例	—	—	—	—
	脾臓へモジリン沈着	雄3/10例 雌2/10例	雄10/10例 雌5/10例	雄9/9例 雌7/10例	雄9/9例 雌7/10例	—	—	—	—
同腹出生児数		13.6	11.4*	12.2	11.5*	14.4	13.1	13.3	13.1
生存出生率 (%)		98	97	99	100	96	92	97	98
生存率 (%)	生後4日	96	94	95	95	94	96	93	54
	生後25日(離乳時)	93	88*	91	88*	86	87	82	22***
体重 (g)	生後1日	6.4	6.2	6.4	6.2	6.2	6.4	6.0	5.8
	生後25日(離乳時)	62.3	69.8	63.4	57.9	59.1	62.4	45.7***	41.2***
性比 (雌/雄)	出生時	0.93	0.95	1.10	1.04	1.00	0.91	0.99	0.97
	生後25日(離乳時)	0.93	0.91	1.06	1.07	1.09	0.89	1.04	0.94
生後形態分化									
機能検査									
肉眼的病理検査			被毛黄色化	被毛黄色化、片側小眼球症(1例)、両眼眼球突出(1例)耳介変形・外耳發育不全(1例)	被毛黄色化、盲腸に黒色物質		被毛黄色化	被毛黄色化、脱毛盲腸に黄色物質、両眼眼球突出(1例)	被毛黄色化、脱毛盲腸に黒色物質

11/*: P<0.05, */**: P<0.01, 0/0/**: P<0.001.

体重：Student t 検定または分散分析法。出生率、生存率： χ^2 検定。出生児数：Mann-Whitney U 検定。交尾率、繁殖率：Fisher's 直接確率検定。

臓器重量、相対臓器重量：分散分析法 —：検査せず、空欄は異常なし。

1)：雄については、雌を妊娠させた匹数に基づき算出。2)：対照群に対する% (申請者が算出)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世代		親：F ₁ 児：F _{2a}				親：F ₁ 児：F _{2b}			
投与量 (ppm)		0 (対照)	2000	8000	32000	0 (対照)	2000	8000	32000
動物数	雄	30	29	30	29	30	29	30	30
	雌	30	29	30	29	30	29	29	29
一般状態	雌雄	被毛の黄色化：2000～32000 ppm 立毛、脱毛、腹部膨満：8000～32000 ppm				被毛の黄色化：2000～32000 ppm 立毛、脱毛、腹部膨満：8000～32000 ppm			
死亡数		0	雌1例 (投与7週)	雌1例 (妊娠24日)	雌1例 (投与6週)	0	0	0	雌1例 (妊娠24日)
体重 ²⁾	雄 雌		雌：98* (妊娠中)	雄：82*** 雌：87*** (妊娠中)	雄：53*** 雌：69*** (交配前) 70*** (妊娠中)			雄：82*** 雌：87*** (妊娠中)	雄：53*** 雌：67*** (妊娠中)
摂取量				雄：軽度減少	雄雌：軽度減少	—	—	—	—
飲水量						—	—	—	—
性周期			軽度の不規則	軽度の不規則		—	—	—	—
交尾率 (%)	雄 雌	96.7 96.7	86.2 86.2	96.7 96.7	79.3* 79.3*	100.0 100.0	75.9** 82.8*	93.3 100.0	70.0*** 79.3*
妊娠率 (%) ¹⁾	雄 雌	89.7 89.7	72.0 72.0	96.6 96.6	60.9* 60.9*	73.3 73.3	68.2 66.7	96.4 96.6	57.1 56.5
繁殖率 (%) ¹⁾	雄 雌	86.7 86.7	62.1* 62.1*	93.3 93.3	48.3** 48.3**	73.3 73.3	51.7 55.2	90.0 96.6	40.0* 44.8*
妊娠期間									
妊娠動物数 ¹⁾	雄 雌	26 26	18 18	28 28	14 14	22 22	15 16	27 28	12 13
臓器重量 ²⁾	最終体重 (g)	雄 雌	769 414	782 446	617** 368	414*** 287***	—	—	—
	重量 (対体重比)		雌： 下垂体189, (肝1111)	雄： 心82, 肺078, 腎188(1109), 精巣88, (下垂体1122)	雌： 肝182, 副腎184, (下垂体1126), (脾1119)	雄： 脳194(0171), 甲状腺180(0147), 脾175(0138), 腎069(0128), 副腎181(0151), 心065(0119), 肺057, 肝058, 前立腺168, 精 巣87(0160), (下垂体0157)	雌： 脳090(0133), 心068, 肺070, 肝062, 腎073, 副腎167, 子宮 178, 卵巣179, (下垂体0117), (甲 状腺0154), (脾0138)		
肉眼的病理検査	胃腸管の粘膜表面の黄色化		雄 2/10	雌雄各 2/10	雄 1/10				
	口鼻道周囲の赤褐色化				雄 3例				
	大腸のガス又は液体で膨満				雄 3例, 雌 2例				
	膀胱中に白色/黄色の異物	雄 1例	雄 4例	雄 4例	雄 5例				
骨格の歪み				短肢、頭骨の薄化、脊柱後わん、胸郭の歪みが認められた。3)					
病理組織学的検査 (例数/検査動物数)	食道角質化		雌 3/10	雄 5/8, 雌 6/10	雄 10/10, 雌 9/9				
	胃角質化		雄 9/10, 雌 6/10	雄 8/10, 雌 8/10	雄 8/10, 雌 10/10				
	膀胱へモンデリン沈着	雄 1/10	雄 1/10, 雌 5/10	雄 8/10, 雌 8/9	雄 10/10, 雌 9/10				
同腹出生児数		12.9	12.7	12.7	10.8**	13.8	13.3	10.7***	9.8**
生存出生率 (%)		93	98	98	100	91	98	95	96
生存率 (%)	生後4日	94	88	89	69	93	97	93	35
	生後25日(離乳時)	87	75***	77**	55***	83	92	84	8***
体重 (g)	生後1日	6.2	6.2	5.9	5.5	6.3	6.3	6.3	5.5
	生後25日(離乳時)	62.1	61.3	50.8***	38.5***	70.6	69.6	54.3***	40.1***
性比 (雌/雄)	出生時	1.35	1.04	1.19	1.38	1.08	1.01	1.03	1.00
	生後25日(離乳時)	1.46	0.95	1.18	1.22	1.19	0.99	1.05	1.00
生後形態分化									切歯萌出遅延
機能検査									
肉眼的病理検査			被毛黄色化：2000～32000 ppm 胃腸管内に黄色液体：8000～32000 ppm			被毛黄色化：2000～32000 ppm (32000ppm 群は生存数が少ないため剖検せず)			

11/* : P<0.05, **/* : P<0.01, ***/* : P<0.001. — : 検査せず, 空欄は異常なし

体重：Student t 検定または分散分析法。出生率、生存率：χ²検定。出生児数：Mann-Whitney U 検定。

交尾率、繁殖率：Fisher's 直接確率検定。臓器重量、相対臓器重量：分散分析法

1)：雄については、雌を妊娠させた匹数に基づき算出；2)：対照群に対する% (申請者が算出)；3)：報告書から発現数は確認できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世代		親: F ₂ , 児: F _{3a}				親: F ₂ , 児: F _{3b}			
投与量 (ppm)		0 (対照)	2000	8000	32000	0 (対照)	2000	8000	32000
動物数	雄	29	30	27	4	29	30	29	4
	雌	30	30	30	4	29	30	30	4
一般状態	雌雄	被毛及び皮膚露出部の黄色化: 2000 ~ 32000 ppm 身づくろい低下: 8000 ~ 32000 ppm				被毛及び皮膚露出部の黄色化: 2000 ~ 32000 ppm 身づくろい低下: 8000 ~ 32000 ppm			
死亡数	雄 1例 (投与2週) 雌 1例 (妊娠24日)	0	雄 1例 (投与2週)	0	0	雌 1例 (分娩18日)	0	0	0
体重 ²⁾	雄 雌	雄: 94** (交配前) 94** (妊娠中)	雄: 84*** 雌: 89** (交配前) 86*** (妊娠中)	雄: 55*** 雌: 69** (交配前)	—	雄: 84*** 雌: 86*** (妊娠中)	雄: 55*** 雌: 52*** (妊娠中)	—	—
摂餌量			雄: 減少	雌: 減少	—	—	—	—	—
飲水量				雌: 軽度減少	—	—	—	—	—
性周期					—	—	—	—	—
交尾率 (%)	雄 雌	86 90	100 100	100 100	50 50	90 93	93 100	90 93	75 75
妊娠率 (%) ¹⁾	雄 雌	96 96	97 97	85 87	0** 0**	88 89	96 90	96 96	33 33
繁殖率 (%) ¹⁾	雄 雌	83 87	97 97	85 86	0** 0**	79 83	90 90	86 90	25* 25*
妊娠期間									
妊娠動物数 ¹⁾	雄 雌	24 26	29 29	23 26	0 0	23 24	27 27	25 27	1 1
最終体重 (g)	雄 雌	702 434	694 422	641* 376**	395*** 271***	—	—	—	—
臓器重量 ²⁾	重量 (対体重比)	雄: 副腎188	雄: 心0.81(487), 肺0.60(79), 肝0.52(83), 腎187, 副腎0.78, 前立腺183, (甲状腺1128) 雌: 副腎0.78, (脾1117)	雄: 脳191(159), 心0.65(1113), 肺0.60, 肝0.52, 脾177(138), 腎0.63, 副腎0.65, 前立腺0.66, 精巣0.83(146), (下垂体0.175), (甲状腺0.152) 雌: 心0.72(1117), 肺0.68, 肝0.51, 腎0.70, 副腎0.59, (脳0.152), (下垂体0.145), (脾0.150), (子宮1138), (卵巣1128)	—	—	—	—	—
肉眼的病理検査				胃腸管の粘膜表面の黄色化、短肢、脊柱後わん ³⁾	—	—	—	—	—
病理組織学的検査(例数/検査動物数)	食道角質化		雄3/9 雌4/10	雄11/11 雌10/12	雄4/4 雌2/4	—	—	—	—
	胃角質化		雄9/9 雌10/10	雄11/11 雌11/12	雄4/4 雌4/4	—	—	—	—
	膵臓モシゲリン沈着		雄9/10 雌7/10	雄10/10 雌10/12	雄3/4 雌3/4	—	—	—	—
同腹出生児数	13.1	11.3*	10.0**	—	13.3	13.0	12.2	13.0	
生存出生率 (%)	85	97	93	—	96	99	92	100	
生存率 (%)	生後4日	89	89	85	—	92	94	88	92
	生後25日 (離乳時)	82	84	77	—	62	70	69	54
体重 (g)	生後1日	5.9	6.2	5.5	—	6.4	6.2	5.8	4.8
	生後25日 (離乳時)	64.8	71.6	45.1***	—	61.5	62.1	45.0***	28.6***
性比 (雌/雄)	出生時	1.08	1.03	0.96	—	1.06	1.21	1.06	0.86
	生後25日 (離乳時)	1.08	1.05	0.99	—	1.08	1.26	1.00	0.40
生後形態分化				眼瞼開裂遅延	—			眼瞼開裂遅延	
機能検査									
最終体重 (g)		—	—	—	—	雄56 雌67	雄66 雌67	雄50 雌45***	雄34* 雌25***
臓器重量 ²⁾	重量 (対体重比)	—	—	—	—	雄: 下垂体1152(1165), 心179, 肺176 雌: 脳90(139), 心67, 肺0.66, 肝0.70, 脾173, 腎0.69, 副腎0.66, 卵巣173, (下垂体1148)	雄: 心156, 肺46, 肝58, 腎57, 精巣162 雌: 脳81(213), 下垂体150, 心40(325), 肺0.40, 肝0.38, 脾148, 腎0.34, 副腎0.32, 卵巣142	—	—
肉眼的病理検査				被毛の黄色化 2000~8000 ppm	—			被毛の黄色化: 2000 ~ 32000 ppm	
病理組織学的検査(例数/検査動物数)	食道角質化	—	—	—	—	雄8/10 雌11/11	雄11/11 雌10/10	雄1/1 雌2/2	
	胃角質化	—	—	—	—	雌4/11	雄10/11 雌8/10	雌1/2	

11/0: P<0.05, * P<0.01, ** P<0.001, *** P<0.001 体重: Student t 検定または分散分析法. 出生率, 生存率: χ^2 検定. 出生児数: Mann-Whitney U 検定. 交尾率, 繁殖率: Fisher's 直接確率検定. 臓器重量, 相対臓器重量: 分散分析法 —: 検査せず, 空欄は異常なし; 1): 雄については, 雌を妊娠させた匹数に基づき算出; 2): 対照群に対する% (申請者が算出) 3): 報告書から発現数は確認できなかった.

親動物への影響：

雌雄とも 8,000 ppm 以上の群で立毛、脱毛や腹部膨満等の全身状態の悪化を示唆する症状がみられ検体投与による影響と考えられた。雌雄ともに全検体投与群で被毛の黄色化がみられた。死亡が各世代とも雌雄で散発的に認められたが、検体投与に関連するとは考えられなかった。体重増加の抑制が P 世代では 32,000 ppm 群の雌雄、F₁ 及び F₂ 世代では 2,000 ppm 以上の群の雌（妊娠中）及び 8,000 ppm 以上の群の雌雄で認められ、摂餌量の低下や飲水量の変動を伴うこともあった。これらは検体投与に関連する変化と考えられた。

繁殖パラメータに関して P 世代では特に影響は認められなかった。F₁ 世代では交尾率、妊娠率、繁殖率の低下が 32,000 ppm 群で認められた。2,000 ppm 群で交尾率と繁殖率の低下が認められたが、8,000 ppm 群では交尾率、妊娠率、繁殖率のいずれも影響は認められなかったことから、2,000 ppm 群での繁殖パラメータの変化は検体投与による影響では無いと考えられた。F₂ 世代においては 32,000 ppm 群では雌雄とも各 4 匹の親動物しか得られず、交尾した個体は 4 例中 2 例であり、妊娠成立した個体はその内 1 例のみであった。これらの変化は検体投与に関連した影響と考えられた。

臓器重量について、主に 8,000 ppm 以上の群で変動がみられたが、関連する病理組織学的変化が認められなかった。病理組織学的検査では雌雄の全検体投与群で検体投与に関連する食道と胃の角質化及び脾臓のヘモジデリン沈着が認められた。

児動物への影響：

出生児数の低下が 2,000 ppm 以上の群の F_{1a} 児及び F_{3a} 児に、8,000 ppm 以上の群の F_{2b} 児に、32,000 ppm 群の F_{2a} 児に認められた。生後の生存率の低下が、F_{1b} 児では 32,000 ppm 群で、F_{2a} 児では全検体投与群で、F_{2b} 児では 32,000 ppm 群でみられた。また、低体重が F_{1b} 児、F_{2ab} 児及び F_{3ab} 児で 8,000 ppm 以上の群で認められた。生後形態分化の遅延（切歯萌出及び眼瞼開裂）が 8,000 ppm 以上の群又は 32,000 ppm 群に認められた世代もあったが同時期の児体重には低値が認められた。児動物の剖検所見として、全検体投与群に被毛の黄色化が観察さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

れた。また、盲腸の黒色物質が 32,000 ppm 群の F_{1a} 児および F_{1b} 児に、胃腸管内の黄色液が 8,000 ppm 以上の群の F_{2a} 児で観察された。F_{3ab} 児の病理組織学的検査の結果、食道及び胃の角質化が見られた。以上の児動物で観察された諸変化は検体投与に関連すると判断された。

以上の結果、ラットの 3 世代にわたってフルオリミド原体を飼料中に混入して投与した場合、2,000 ppm 群では繁殖性に及ぼす影響や催奇形性は認められなかったものの、親動物に対する成長抑制や児動物を含め病理組織学的変化が認められた。従って、原報には記載が無かったが、申請者は無毒性量を 2,000 ppm 未満と判断する。

親動物及び児動物について各世代別の無毒性量を次表に示す

世代		雄	雌
P	親動物	<2000 ppm (<149 mg/kg/日)	<2000 ppm (<170 mg/kg/日)
F ₁	親動物	<2000 ppm (<180 mg/kg/日)	<2000 ppm (<202 mg/kg/日)
	児動物	<2000 ppm (<180 mg/kg/日)	<2000 ppm (<202 mg/kg/日)
F ₂	親動物	<2000 ppm (<171 mg/kg/日)	<2000 ppm (<191 mg/kg/日)
	児動物	<2000 ppm (<171 mg/kg/日)	<2000 ppm (<191 mg/kg/日)

2) ラットにおける飼料混入投与による3世代繁殖試験 (資料 T-20)

試験機関：

報告書作成年：1979年

目的：資料 T-19 にて報告した「フルオリミドのラットにおける飼料混入投与による3世代繁殖試験」(LSR、1978年)の追加試験として、各世代の親動物及び児動物の骨格検査を実施した。

方法及び試験項目：フルオリミド原体を0、2,000、8,000及び32,000 ppm含有した飼料をCD系ラットに3世代にわたって摂取させた。

各群 F₁ 及び F₂ 世代の親動物並びに F_{1b}、F_{2a}、F_{2b}、F_{3a} 及び F_{3b} 世代の児動物を検査対象動物とし、アリザリンレッド S 染色法の変法に従い、骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果：

親動物 (F₁ 及び F₂) の骨格検査

世代	投与群 (ppm)	0		2,000		8,000		32,000	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
F ₁	検査動物数	20	19	19	19	20	19	20	18
	異常が認められた動物数	1	0	2	2	3	2	20	18
	投与に起因すると思われる異常が認められた動物数	0	0	0	1	2	2	20	18
F ₂	検査動物数	15	11	18	16	18	12	1	—
	異常が認められた動物数	0	0	0	0	8	0	1	—
	投与に起因すると思われる異常が認められた動物数	0	0	0	0	8	0	1	—

F₁ 親動物において、32,000 ppm 群では大腿骨、脛骨、腓骨の長さの短縮、上腕骨の長さの短縮、椎骨の異常 (脊柱彎曲等) 等の変化が高頻度に観察された。一方、発生頻度は非常に低いが 8,000 ppm 群で肢骨の変化が、2,000 ppm 群で脊柱後弯や上腕骨の異常が観察された。F₂ 親動物において、32,000 ppm 群では1例のみの検査であったが、F₁ 親動物と同様な大腿骨、脛骨、腓骨及び上腕骨の異常等が観察された。8,000 ppm 群では後肢骨や前肢骨が太くなった例が多かった。同群では長骨の長さの短縮や脊柱後弯が少数例で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

児動物に認められた後肢長骨の変化（影響を受けた動物数／検査動物数）

世代	対照群	2,000 ppm 群	8,000 ppm 群	32,000 ppm 群
F ₁ b	0/20	0/18	0/10	2/64
F ₂ a	0/36	0/33	0/57	0/49
F ₂ b	0/22	0/6	0/32	2/55
F ₃ a	0/49	0/31	0/45	—
F ₃ b	0/72	1/51	2/66	0/6

児動物では、親動物でみられたは異常はほとんど観察されなかった。

32,000 ppm 群の F₁b 児及び F₂b 児、2,000 ppm 及び 8,000 ppm 群の F₃b 児において、後肢長骨の変化が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける飼料混入投与による 2 世代繁殖試験

(資料 T-21)

試験機関：

報告書作成年：1983 年

検体の純度：

試験動物：Fischer 系ラット 1 群雌雄各 30 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間：P 世代：投与開始から F₁b 児離乳時まで 32 週間

F₁ 世代：F₁b 離乳時から F₂b 児離乳時まで 32 週間

F₂ 世代：F₂b 離乳時から 12 週間

投与方法：検体を 0, 200, 800 及び 3,200 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。
摂餌量及び飼料中の設定濃度に基づき検体摂取量を算出した。

投与群 (ppm)		200		800		3,200	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
平均検体 摂取量 (mg/kg/ 日)	P 世代 (交配前 1~13 週)	12.7	16.5	52.0	63.4	203.8	257.1
	F ₁ 世代 (交配前 1~12 週)	14.5	17.5	61.6	74.1	237.6	293.4
	F ₂ 世代 (交配前 1~11 週)	15.1	17.9	60.0	71.9	241.7	282.5
	平均値*	14.1	17.1	57.9	69.8	227.7	277.7

*申請者が算出

投与量設定根拠：

方法及び試験項目：概要を後ろの頁にまとめて表示した。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間中一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雌雄を 1：1 で同居させ、翌日以降膣栓又は膣垢中の精子の存在により交尾を確認した。妊娠は出産により確認した。

P 世代の母動物の初回分娩により得られた児動物 (F₁a 児) の離乳 (分娩後 21 日) が成立した日から 10 日後に P 世代の親動物を再び交配

させ、F₁世代用の児動物 (F₁b 児) を得た。

F₁ 世代についても P 世代と同様に交配・妊娠・哺育を行い F₂a 及び F₂b 児を得た。

繁殖に関する指標：交配、妊娠、出産及び離乳までの観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100$$

$$\text{授精率 (\%)} = \frac{\text{授精の能力のあった雄動物数}}{\text{交尾した雄動物数}} \times 100$$

$$\text{分娩率 (\%)} = \frac{\text{分娩動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{生存出生率 (\%)} = \frac{\text{出生時の生存児数}}{\text{総出生児数}} \times 100$$

$$\text{生後生存率 (\%)} = \frac{\text{生後 1 日又は 4 日 (児数調整前) の生存児数}}{\text{出生時の総出生児数}} \times 100$$

(児数調整前)

$$\text{生後生存率 (\%)} = \frac{\text{生後 11 日又は 21 日の生存児数}}{\text{生後 4 日 (児数調整後) の生存児数}} \times 100$$

(児数調整後)

臓器重量； F₁b 児の離乳後、P 世代の親動物から各群各性 10 匹を選び、臓器重量を測定した。F₁ 親動物 (F₁b) についても P 世代と同様に実施した。F₂b について投与期間終了後各群各性 20 匹を選び実施した。測定臓器は次の通りであり、また、対体重比も算出した。

心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、脳、下垂体、甲状腺

肉眼的病理検査； F₁b 及び F₂b 児動物を離乳後、P 及び F₁ 世代の全ての親動物を剖検した。F₂b について投与期間終了後、剖検した。

病理組織学的検査；上記の臓器重量を測定した動物を対象として、重量測定臓器を含め精のう、眼、顎下腺、気管、大動脈、脾臓、食道、胃、小腸、結腸、腸間膜リンパ節、皮膚、筋肉、膀胱及び骨髄について病理標本を作製し、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日本農薬株式会社にある。

統計解析； 対照群と投与群の差の検定は、次の統計手法で行われた。
 体重、摂餌量、食餌効率、臓器重量 Student の t 検定
 Aspin-Welch の t 検定
 生存率、性比、外表異常発現率 Wilcoxon の順位和検定
 交尾率、受胎率、授精率、分娩率 χ^2 検定

方法及び試験項目の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(13週)		体重及び摂餌量を週1回測定。食餌効率も算出。
	1次交配(最長10日)	雄雌に1:1で交配。交尾は陰栓又は陰垢中の精子の存在により確認(妊娠0日)。	交配状況の観察。
	妊娠(3週)		妊娠0, 7, 14及び21日に体重及び摂餌量を測定。食餌効率も算出
	出産	(分娩後0日)	-出産状況の観察。 生存児数、死産児数、外表異常、性別の検査及び同腹児体重を測定
F _{1a} 児	哺育(3週)	生後4日各同腹児数を可能な限り雄4匹、雌4匹に調整。	母動物の体重及び摂餌量を分娩後0, 7, 14及び21日に測定。 児動物の生存児数及び同腹児体重を生後0, 1, 4, 7, 11, 14及び21日に測定。
	離乳		F _{1a} 児の全てを屠殺、廃棄。
	P	2次交配(最長10日)	(1次交配に準ずる)
	妊娠(3週)		(初回妊娠に準ずる)
F _{1b} 児	出産		(初回分娩に準ずる)
	哺育(3週)	(児数調整も初回哺育時に準ずる。)	(母動物及び児動物の観察・検査は初回哺育時に準ずる)
	離乳	継世代用に各群各性30匹を選抜	生後形態分化：生後4日に耳介開展、生後12日に被毛の発現、生後13日に切歯萌出及び、生後18日に眼瞼開裂の有無を観察。
	F ₁	生育(13週)	P世代の親動物を剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施。
F _{2a} 児	1次交配		
	妊娠(3週)		
	出産	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	哺育(3週)		
F ₁	離乳		
	2次交配		
	妊娠(3週)		
	出産		
F _{2b} 児	哺育(3週)		
	離乳		
	生育(12週)		(生育12週間終了後、F _{2b} 動物を剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施。)

結果

世代		親：P, 児：F _{1a}				親：P, 児：F _{1b}				
投与量 (ppm)		0 (対照)	200	800	3200	0 (対照)	200	800	3200	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	
一般状態			雄：眼球突出 (2例) 白内障 (1例)							
死亡率		雄雌								
体重		雄雌								
摂餌量				雌：減少 (生育12週)	雄雌：減少 (生育1週)					
食餌効率		雄雌				—	—	—	—	
交尾率 (%)	雄	60.0	66.7	70.0	60.0	95.0	90.9	95.2	80.0	
	雌	86.7	93.3	90.0	93.3	96.2	89.3	92.6	85.7	
妊娠率 (%)		50.0	32.1	48.1	50.0	52.0	56.0	68.0	54.2	
授精率 (%)		61.1	40.0	52.4	50.0	52.6	70.0	70.0	68.8	
分娩率 (%)		100.0	77.8	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
妊娠期間 (日)		22.0	22.3	22.0	22.0	22.0	21.9	22.1	21.9	
妊娠動物数		13	9	13	14	13	14	17	13	
臓器重量 ¹⁾	最終体重 (g)	雄雌	392 227	383** 225	393 236*	393 230	—	—	—	
	重量			雌：肺 105**	雄：肝 94*, 甲状腺 119* 雌：腎臓 104*, 副腎 108*		—	—	—	
	対体重比				雄：肝 93*, 甲状腺 121*, 腎臓 99** 雌：副腎 107*, 腎臓 97*		—	—	—	
肉眼的病理検査			雄：精巣及び精巣上体萎縮 (1例)	雄：精巣及び精巣上体萎縮 (1例)、精巣萎縮 (1例)		—	—	—	—	
病理組織学的検査		雄：精細管の壊死、巨細胞出現及び精子不在 (1例)	雌：胃幽門腺領域の糜爛 (1例)	雄：精細管の萎縮、巨細胞出現及び精子不在 (1例)	雌：胃幽門腺領域の糜爛	—	—	—	—	
同腹生存出生児数		8.6	7.3	8.5	8.8	9.3	7.9	9.1	10.2	
生存率 (%)	出生時	99.1	100.0	98.2	100.0	99.2	99.1	99.4	100.0	
	生後 4 日 (児数調整前)	93.8	98.3	89.2	83.7	99.2	96.4	94.8	99.2	
	生後 21 日	100.0	98.0	96.1	87.5	98.9	90.8	97.5	99.0	
同腹児体重 (g)	出生時	雄	5.2	5.2	5.4	5.1	5.0	5.2	5.2	5.1
		雌	5.0	4.8	4.9	4.8	4.6	4.8	4.9	4.9
	生後 21 日	雄	32.3	31.8	32.6	32.6	33.8	32.7	33.2	33.7
		雌	31.5	29.2	30.6	31.0	30.8	32.3	32.2	32.5
性比 (雄/雌、出生時)		58/54	24/34	64/47	59/64	59/62	66/44	76/76	70/62	
生後形態分化 (発現率)	被毛発現 (%)	—	—	—	—	100.0	100.0	100.0	100.0	
	切歯萌出 (%)	—	—	—	—	98.9	98.7	99.2	96.1	
	眼瞼開裂 (%)	—	—	—	—	97.9	98.7	100.0	99.0	
	精巣下降 (%)	—	—	—	—	94.0	100.0	100.0	98.1	
	膈開口 (%)	—	—	—	—	77.4	77.8	77.4	69.7	
外表異常				曲尾 (1例)		短尾 (1例) 白内障 (1例)			白内障 (1例)	

空欄は異常なしを示す。 *：p<0.05, **：p<0.01 1)：対照群に対する% (申請者が算出)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世代		親：F ₁ , 児：F _{12a}				親：F ₁ , 児：F _{2b}					
投与量 (ppm)		0 (対照)	200	800	3200	0 (対照)	200	800	3200		
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	30	27	30	30	30	30	30	30		
親動物	一般状態	雄雌									
	死亡率	雄雌			雄：1例 (事故死)						
	体重	雄雌									
	摂餌量	雄雌									
	食餌効率	雄雌									
	交尾率 (%)	雄	86.7	51.9	82.8	70.0	64.0	92.9	80.0	81.0	
		雌	90.0	81.5	96.7	90.0	85.2	100.0	96.6	100.0	
	妊娠率 (%)		40.7	40.9	51.7	55.6	56.5	68.2	67.9	74.1	
	授精率 (%)		42.3	42.9	54.2	57.1	62.5	61.5	65.0	76.5	
	分娩率 (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	妊娠期間 (日)		22.1	21.9	22.0	22.0	22.1	21.9	21.8	22.0	
	妊娠動物数		11	9	15	15	13	15	19	20	
	臓器重量 ¹⁾	最終体重 (g)	雄 雌	378 224	375 235	368 230	377 235	—	—	—	—
		重量				雄：心 94**, 肝 95* 雌：心 106*	雄：肝 96*, 腎 107**	—	—	—	—
		対体重比				雌：胸腺 86*	雄：肝 96*, 腎 107**	—	—	—	—
肉眼的病理検査		雌：子宮形成不全 (1例), 肺のうっ血及び拡張 (1例), 食道拡張 (5例)	雌：腺胃部粘膜の充血 (1例)、食道拡張 (3例)	雄：精巣萎縮 (1例) 雌：腺胃部の糜爛、前胃部の結節 (1例) 下腹部腫瘍 (1例) 食道拡張 (2例)	雄：精巣、精巣上体及び精のう萎縮 (1例) 食道拡張 (1例) 鼠径部の腫瘍 (1例) 雌：腺胃部の糜爛 (1例) 食道拡張 (2例)	—	—	—	—		
病理組織学的検査		雄：精細管萎縮、精子不在及び前立腺萎縮 (2例)	雌：胃固有腺領域の充血 (1例)	雌：胃固有腺領域の糜爛 (1例) 類皮囊胞 (1例)	雄：包皮腺の腫瘍 (1例) 雌：胃固有腺領域の糜爛	—	—	—	—		
児動物	同腹生存出生児数		7.5	8.9	7.6	9.0	8.2	8.9	8.4	9.3	
	(%) 生存率	出生時	100.0	100.0	100.0	100.0	98.2	99.3	98.2	96.9	
		生後 4 日 (児数調整前)	80.7	85.0	97.4	85.9	94.4	97.7	98.7	90.9	
		生後 21 日	83.1	96.7	96.2	95.8	89.4	100.0	96.2	93.3	
	(g) 同腹児体重	出生時	雄 雌	5.4 4.9	5.1 4.8	5.3 5.0	5.3 4.9	5.1 4.9	5.2 4.8	5.2 5.0	5.1 4.8
		生後 21 日	雄 雌	31.1 31.0	30.2 28.2	30.8 28.7	31.7 30.3	29.8 29.3	32.0 30.8	31.6 29.0	30.9 29.1
	性比 (雄/雌、出生時)			40/43	33/47	49/65	71/74	54/53	58/75	100/60	93/99
	(%) 生後形態分化 (発現率)	被毛発現 (%)		—	—	—	—	100.0	100.0	100.0	100.0
		切歯萌出 (%)		—	—	—	—	92.1	94.3	89.1	94.4
		眼瞼開裂 (%)		—	—	—	—	96.1	99.0	100.0	98.4
		精巣下降 (%)		—	—	—	—	95.1	100.0	100.0	100.0
		膈開口		—	—	—	—	66.7	70.6	76.5	57.1
外表異常								眼球縮小 (1例)	眼球縮小 (1例)		

空欄は異常なしを示す。*: p<0.05, **: p<0.01 1): 対照群に対する% (申請者が算出)

F₂b の生育期間の結果

世代		F ₂ b			
投与量 (ppm)		0 (対照)	200	800	3,200
動物数	雄	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30
一般状態		雄：眼球縮小 (2例), 白内障 (1例) 雌：眼球縮小 (1例)	雄：眼球縮小 (1例)		
死亡数					
摂餌量					
食餌効率					
臓器重量	最終体重 (g)	雄 276 雌 168	290* 172	286 183	277 166
	重量		雄：脳 104* 雌：屠体 107**, 腎 105*	雌：屠体 131**	雄：副腎 93*
	対体重比		雄：脾 95*	雄：心 97* 雌；脳 91*	雄：副腎 93*,屠 体 99*,肺 96*,肝 97*
肉眼的病理検査					
病理組織的検査		精細管壊死 (1例)			精細管萎縮 (1例)

空欄は異常なしを示す。*: p<0.05, **: p<0.01

親動物への影響：

一般状態の変化として、眼球突出、白内障、眼球縮小が対照群を含めて各群に少数例みられたが、用量依存性がないことから検体投与の影響ではないと考えられる。P 及び F₁ 世代の交尾率、授精率及び受胎率は対照群と検体投与群で同程度であった。また、妊娠期間や出生児数、性比、出生時の生存率や体重についても検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量では、各投与群において、統計的に有意な変動が散見されたが、各世代に同じ傾向は認められず、かつ軽度な差であることから、生理的範囲内の変動と考えられる。(申請者注：これらの臓器重量の

変動について、関連する病理組織学的変化が認められない。) 肉眼的病理検査では、精巣の萎縮が P 世代で 200 及び 800 ppm 群で各 1 例、F₁ 世代の 800 及び 3,200 ppm 群で各 1 例認められ、食道拡張が F₁ 世代の雄の 3,200 ppm 群で 1 例、雌の対照群、200、800 及び 3,200 ppm 群で、それぞれ 5、3、2 及び 2 例認められた。病理組織学的検査では、精巣精細管萎縮が P 世代の 800 ppm 群で 1 例、F₁ 世代の対照群で 2 例、F₂ 世代の 3,200 ppm 群で 1 例認められ、精細管の壊死は P 及び F₂ 世代の対照群で各 1 例認められた。また、胃幽門腺領域の糜爛が P 世代の雄の 200 及び 3,200 ppm 群で各 1 例、胃の固有腺領域の糜爛が F₁ 世代の雌 800 及び 3,200 ppm 群で各 1 例認められた。しかし、これらの肉眼的及び病理組織学的所見は、対照群でも認められるか、又はこの種の実験動物で通常みられる所見であり、検体投与の影響ではないと考えられる。

児動物への影響：

生後の生存率や体重の推移について、検体投与の影響は認められなかった。また、生後形態分化にも影響は観察されなかった。肉眼的病理検査では、白内障及び眼球縮小が対照群を含め各群に散見されたが、何れも検体投与と関連するとは考えられなかった。また、F_{2b} 育成児の肉眼的病理検査、臓器重量、病理組織学的検査においても、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、ラットに 2 世代にわたってフルオルイミド原体を飼料中に混入して投与した場合、繁殖能に対して何ら影響が認められなかったので、最大無作用量は 3,200 ppm と判断された。

[申請者注]

本試験の無毒性量は親動物及び児動物、また雌雄とも 3,200 ppm と判断する。

世代ごとの無毒性量を次頁にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世代		雄	雌
P	親動物	3200 ppm (203.8 mg/kg/日)	3200 ppm (257.1 mg/kg/日)
F ₁	親動物	3200 ppm (237.6 mg/kg/日)	3200 ppm (293.4 mg/kg/日)
	児動物	3200 ppm (237.6 mg/kg/日)	3200 ppm (293.4 mg/kg/日)
F ₂	親動物	3200 ppm (241.7 mg/kg/日)	3200 ppm (282.5 mg/kg/日)
	児動物	3200 ppm (241.7 mg/kg/日)	3200 ppm (282.5 mg/kg/日)

4) ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-22)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット (9 週齢)、1 群妊娠雌 10~19 匹

試験期間 : 経口投与 妊娠 6 日~12 日まで
腹腔内投与 妊娠 9 日

試験方法 : 検体は 5%アラビアゴム水溶液に懸濁して使用した。経口投与の場合、1000 及び 3000 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から 12 日までの 7 日間毎日 1 回強制経口投与した。腹腔内投与の場合、1、10、20、40 及び 60 mg/kg の投与量で妊娠 9 日に単回腹腔内投与した。対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみ投与した。雌雄 1 夜同居させ、翌朝膣栓及び膈内に精子の認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 :

試験項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠後 3 日毎に摂餌量、体重を測定した。妊娠 20 日に全ての動物を帝王切開し、生存胎児、死亡胎児、着床数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重及び外形異常の観察を行った。
約 2/3 腹の胎児について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結 果 ; 概要を次頁に表示した。
経口投与では 1000 及び 3000 mg/kg 群で投与期間中に母動物の体重の増加抑制が認められた。胎児体重の低下が 3000 mg/kg 群で認められた。骨格、内臓奇形を数例認めたが、その出現頻度は低く一定の用量相関はみられなかった。骨格変異の頻度には一定の用量反応関係は認められず、化骨進行度は高用量で遅延傾向が認められたものの有意差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日本農薬株式会社にある。

腹腔内投与において、高用量の 60 mg/kg 群においても催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

以上の結果より、フルオルイミド原体を妊娠ラットに投与したとき、経口 3000 mg/kg/日、腹腔内 60 mg/kg/日の最高投与量でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

[申請者注] 経口試験における無毒性量は母動物で 1000 mg/kg/日未満、胎児動物で 1000 mg/kg/日であった。腹腔内投与試験は、あくまで参考データと考えるが、60 mg/kg/日の用量で母動物体重の増加抑制が認められたことから、母動物の無毒性量は 40 mg/kg/日、胎児動物では 60 mg/kg/日と考える。

投与経路		経口			
投与群 (mg/kg/日)		0	1000	3000	
一群動物数		15	18	13	
親動物	一般状態				
	死亡率 (%)	0	0	0	
	体重増加量 (g) (妊娠 0 日～20 日の差)	127	120	124	
	摂餌量 (g/rat/日) (妊娠 0 日～20 日)	23.3	21.9	22.1	
	妊娠動物数	15	18	13	
	着床所見	着床数	11.6	12.2	13.2
		生存胎児数	10.9	11.5	11.7
死亡胎児数		9	8	20	
胎児動物	体重 (g)	雄	4.4	4.4	4.1 (↓)
		雌	4.0	4.1	4.0
	性比 (雄/雌)	0.96	1.21	0.92	
	外形異常	検査動物数	163	150	152
	内臓異常	検査動物数	61	73	46
骨格異常	検査動物数	102	77	106	
				頸胸椎癒合 (1例)	

↓ : P<0.05 空欄 : 異常なし。使用した統計検定法は次の通りであった : 母動物の体重、体重増加量、摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重及び胎盤重量は Student の t 検定又は Aspin-Welch の t 検定。胎児死亡吸収率は Mann-Whitney の U 検定。奇形児を有する腹の頻度、奇形児の頻度及び生存児の性比は Fisher の直接確率法。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与経路		腹腔						
投与群 (mg/kg/日)		0	1	10	20	40	60	
一群動物数		16	19	15	15	14	10	
親動物	一般状態							
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0	
	体重増加量 (g) (妊娠0日~20日の差)	136	140	147	134	139	106	
	摂餌量 (g/rat/日) (妊娠0日~20日)	23.8	23.3	23.6	21.5	21.3	22.3	
	妊娠動物数	16	19	15	15	14	10	
	着床所見	着床数	12.5	12.6	14.1	12.9	12.8	13.0
		生存胎児数	11.4	11.7	12.9	11.4	11.6	9.5
死亡胎児数		17	17	17	23	16	35	
胎児動物	体重 (g)	雄	4.3	4.3	4.3	4.2	4.1	4.1
		雌	4.0	4.0	4.1	4.0	4.0	3.8
	性比 (雄/雌)	1.10	1.16	1.06	0.92	1.13	1.16	
	外形異常	検査動物数	183	222	194	171	150	95
	内臓異常	検査動物数	58	73	50	51	69	—
					無眼伴う水頭症 (1例)	無眼伴う水頭症 (1例)		
骨格異常	検査動物数	125	149	144	121	99	95	

空欄：異常なし。使用した統計検定法は次の通りであった：母動物の体重、体重増加量、摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重及び胎盤重量は Student の t 検定又は Aspin-Welch の t 検定。胎児死亡吸収率は Mann-Whitney の U 検定。奇形児を有する腹の頻度、奇形児の頻度及び生存児の性比は Fisher の直接確率法。

5) ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-23)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純渡 :

試験動物 : SD系ラット (13週齢)、1群雌24匹

試験期間 : 妊娠6日～15日

試験方法 : 検体は1%CMC水溶液に懸濁し、0、40、200及び1,000 mg/kgの投与量で妊娠6日から15日までの10日間毎日1回強制経口投与した。対照群の動物には溶媒の1%CMC水溶液のみを同様に投与した。雌雄1夜同居させ、翌朝膣栓及び膣内に精子の認められた日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠 ;

試験項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠0日、投与期間中の毎日及び妊娠20日に測定した。また、摂餌量を妊娠0～6日、6～9日、9～12日、12～15日及び15～20日の各期間について測定した。

妊娠20日にエーテル麻酔死させ帝王切開し、剖検を行ない、卵巣及び子宮の状態を検査して、黄体数、着床数、胎盤重量、生存胎児数及び死亡吸収胚数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重及び外形異常の観察を行った。

胎児の約1/2について内臓検査、残る1/2について骨格検査を行った。

結 果 ; 次頁に表示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (mg/kg/日)		0	40	200	1000	
一群動物数		24	24	24	24	
親動物	一般状態					
	死亡率 (%)	0	0	0	0	
	体重増加量 (g) (妊娠 6 日~20 日の差)	129	130	127	114 (↓)	
	摂餌量 (g/rat/日) (妊娠 6 日~15 日)	21.0	20.7	19.7	17.3 (↓)	
	妊娠動物数	22	23	24	23	
	解剖時の観察					
	着床所見	黄体数	15.7	15.7	16.1	16.0
		着床数	14.6	14.5	14.7	14.3
		生存胎児数	13.6	13.6	13.8	13.3
		吸収、死亡率 (%)	7.0	7.0	6.2	6.9
胎児動物	体重 (mg)					
	雄	3516	3457	3454	3407	
	雌	3392	3252	3303	3207 (↓)	
	性比 (雄/雌)	0.94	0.94	0.86	0.90	
	検査動物数	299	312	331	305	
	外形異常	鎖肛伴う無尾 (1 例)	小眼球症 (1 例)	小眼球症、短下顎症 (1 例) 頭蓋脊推裂 (1 例)	臍帯ヘルニア (1 例)	
	内臓異常	検査動物数	145	150	160	146
		奇形	眼球出血 (1 例) 腎臓逸所症 (1 例)			
		変異	胸腺頸部残留 (8 例) 左側臍動脈 (1 例) 腎臓孟拡張 (3 例) 水尿管 (2 例)	胸腺頸部残留 (16 例) 左側臍動脈 (3 例) 腎臓孟拡張 (5 例) 水尿管 (2 例)	胸腺頸部残留 (8 例) 腎臓孟拡張 (12 例) ↑ 水尿管 (6 例)	胸腺頸部残留 (11 例) 左側臍動脈 (2 例) 腎臓孟拡張 (7 例) 水尿管 (1 例)
	骨格異常	検査動物数	154	162	171	159
奇形		椎体の分離、癒合、欠損 (1 例) 波状肋骨 (1 例) 肋骨の退縮、欠損 (1 例)	波状肋骨 (1 例)	頭蓋骨欠損 (1 例) 下顎骨の減形成、癒合 (1 例) 椎体の分離、癒合、欠損 (2 例) 椎弓の癒合、欠損 (1 例) 肋骨の分岐 (1 例) 肋骨の短縮、欠損 (1 例)	椎体の分離、癒合、欠損 (2 例) 椎弓の癒合、欠損 (1 例)	
変異		胸骨分節分離、非対称 (1 例) 頸肋骨 (1 例) 腰肋骨 (1 例) 14 肋骨伴う仙椎前椎骨数 27 個 (1 例) 仙椎前椎骨数 25 個 (1 例)	腰肋骨 (1 例)	胸骨分節分離、非対称 (1 例) 頸肋骨 (1 例) 腰肋骨 (7 例) ↑ 仙椎前椎骨数 25 個 (2 例)	胸骨分節分離、非対称 (2 例) 腰肋骨 (1 例) 仙椎前椎骨数 25 個 (1 例)	

空欄；異常なし

↑ ↓ : P<0.05, ↓ : P<0.01, ↓↓ : P<0.001

使用した統計検定法は次の通りであった：母動物の体重、体重増加量、摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重及び胎盤重量は Student の t 検定又は Aspin-Welch の t 検定。胎児死亡吸収率は Mann-Whitney の U 検定。奇形児を有する腹の頻度、奇形児の頻度及び生存児の性比は Fisher の直接確率法。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1,000 mg/kg 群において、親動物の体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。また、帝王切開時の検査では同群の雌雄の胎児体重に低値が認められた。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。一方、生存胎児の奇形学的検査では対照群を含む各群で種々の異常（奇形や変異）が観察されたが、それらの出現頻度や投与量との間に一定の関連性は認められなかった。

以上の結果より、フルオリミド原体を妊娠ラットに投与した時の母体における最大無作用量は 200 mg/kg、また、母体に影響を示した 1,000 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

[申請者注]

母動物及び胎児動物における無毒性量はともに 200 mg/kg と判断する。

6) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-24)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 :

試験動物 : モートン系ニュージーランド白色ウサギ (5~6 ヲ月齡)

1 群妊娠雌 14~18 匹

試験期間 : 妊娠 6 日~18 日

試験方法 : 検体をコーン油に溶解し、0、2、10 及び 50 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、雌に同系の雄より採取した精液を人工授精した日を妊娠 0 日とした。

試験項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、体重については妊娠期間中毎日、摂餌量については妊娠期間中 5 日間間隔で測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、死亡胎児数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重及び外表異常の観察を行った。
全ての胎児について胸部及び腹部の内臓検査を行った後、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果：

投与群 (mg/kg/日)		0 (対照)	2	10	50	
1群当りの動物数		14	16	15	18	
親動物	一般状態					
	死亡数	0	4	3	6	
	体重増加量 (g)	妊娠 0~6 日 (% of control)	136 (-)	130 (96)	190 (140)	177 (130)
		妊娠 0~18 日 (% of control)	391 (-)	323 (83)	407 (104)	480 (123)
		妊娠 0~28 日 (% of control)	619 (-)	563 (91)	640 (103)	575 (93)
	妊娠数	12	11	10	10	
	着床所見	検査動物数	12	11	10	10
		黄体数	10.8	10.8	11.7	10.0
		総着床数	8.8	8.6	9.5	7.4
		生存 雄 胎児数 雌	3.6 4.3	3.5 4.0	3.9 3.8	3.7 2.8
		胚吸収率 早期 (%) 後期	0.4 0.5	0.9 0.3	0.6 1.2	0.2 0.7
			流産児数	0	0	0
	胎児動物	体重 (g)	39.8	41.7	39.7	40.3
外表異常			外脳症, 眼球突出, 開眼の併発 (1例)			
検査動物数		94	82	77	65	
骨格異常						
検査動物数		94	82	77	65	
内臓異常		片側腎臓形成不全 (1例)		胆嚢形成不全 (1例)	胆嚢形成不全 (1例)	
検査動物数	94	82	77	65		

(注) 空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体投与各群に3~6例の死亡例が観察されたが、肉眼的病理検査の結果、明らかな投与過誤又はそれが疑われる所見が大半の死亡例で認められており、これらの死亡は検体投与によるとは認められなかった。検体投与群において、体重増加量が低値を示す時期もあったが、用量相関性は認められず、検体投与に起因する変化とは考えられない。50 mg/kg 群の生存胎児数（雌雄計 6.5 匹）が対照群（同 7.9 匹）に比べて僅かに少なかったが、これは 50 mg/kg 群の黄体数及び着床数が少なかったことに起因する変化と考えられ、かつ、試験機関の背景データ範囲（平均 8.5 匹、範囲 5.5~11.0 匹）内の変化であることから検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

胎児検査の結果、種々の異常が見られたが、これらの異常は本系統のウサギで自然発生的に見られ、かつ、発生率も自然発生の範囲内であった。

以上の結果から、フルオリミド原体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毒性量は 50 mg/kg/日であると判断する*。また、最高投与量の 50 mg/kg/日においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

[申請者注] 原報には無毒性量の記載が無かったので申請者が判断した。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた変異原性試験

(資料 T-25)

試験機関：

報告書作成年：1978年

a) 復帰変異試験

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA 100、TA 1537、TA 1538 及び TA 98、トリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 hcr を用い、ラット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。1000 µg/plate において全ての TA 株に生育阻止が見られたので、1000 µg/plate を最高投与量とした。試験は1濃度当り2回行った。

試験結果：結果を次頁以降に示した。

検体投与群では、WP2hcr、TA 1535、TA 1537、TA 1538 の4種の変異株に対しては、対照群と比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかったが、TA 100、TA 98 株に対して、S-9 Mix の存在の有無にかかわらず非常に弱い復帰変異コロニー数の増加が認められた。TA 100、TA 98 の両株について更に細かな用量を設定して反復検定を行ったところ両株とも再現性のある弱い復帰変異コロニー数の増加が認められた(図1及び2)。一方、陽性対照として用いた 2-aminoanthracene、AF-2、β-propiolactone、9-aminoacridine 及び 2-nitrofluorene では対照と比較して明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、フルオルイミド原体は TA 100、TA 98 株に対して S-9 Mix の存在の有無にかかわらず非常に弱い復帰変異原性を示した。

結果表

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)		—	10 12 (11)	15 8 (12)	144 136 (140)	11 6 (9)	15 7 (11)	25 25 (25)
	0.5	—	11 18 (15)	22 12 (17)	141 136 (139)	8 8 (8)	19 11 (15)	20 22 (21)
	1	—	15 17 (16)	17 17 (17)	148 156 (152)	3 8 (6)	15 14 (15)	25 22 (24)
	5	—	18 21 (20)	8 16 (12)	134 127 (131)	8 7 (8)	11 13 (12)	21 24 (23)
	10	—	10 16 (13)	13 10 (12)	135 146 (141)	8 8 (8)	7 19 (13)	29 33 (31)
	50	—	15 10 (13)	10 6 (8)	179 133 (156)	* *	13 6 (10)	39 50 (45)
	100	—	7 7 (7)	3 0 (2)	*	* *	* *	8 9 (9)
	500	—	7 6 (7)	* *	* *	* *	* *	* *
	1000	—	8 4 (6)	* *	* *	* *	* *	* *
対照 (DMSO)		+	11 20 (16)	9 12 (11)	149 122 (136)	8 9 (9)	13 11 (12)	18 16 (17)
検体	0.5	+	16 19 (18)	18 22 (20)	139 136 (138)	6 8 (7)	12 12 (12)	21 25 (23)
	1	+	16 15 (16)	14 8 (11)	145 153 (149)	7 7 (7)	18 16 (17)	24 20 (22)
	5	+	18 24 (21)	10 13 (12)	142 138 (140)	8 1 (5)	18 19 (19)	28 19 (24)
	10	+	16 10 (13)	10 10 (10)	164 157 (161)	9 9 (9)	15 6 (11)	26 21 (24)
	50	+	14 13 (14)	17 10 (14)	138 140 (139)	7 5 (6)	7 14 (11)	24 25 (25)
	100	+	11 9 (10)	8 20 (14)	164 150 (157)	3 6 (5)	12 10 (11)	50 43 (47)
	500	+	17 6 (12)	* *	* *	* *	* *	* *
	1000	+	9 5 (7)	* *	* *	* *	* *	* *
2-Amino anthracene	10	—	17 18 (18)	14 12 (13)	184 199 (194)	14 16 (15)	20 20 (20)	41 42 (42)
	10	+	128 116 (122)	393 313 (353)	>3000 >3000	656 612 (634)	>3000 >3000	>3000 >3000
陽性対照		—	a) 2224 2020 (2122)	b) 1622 1096 (1359)	c) 808 892 (850)	d) >10000 >10000	e) >3000 >3000	f) 299 288 (294)

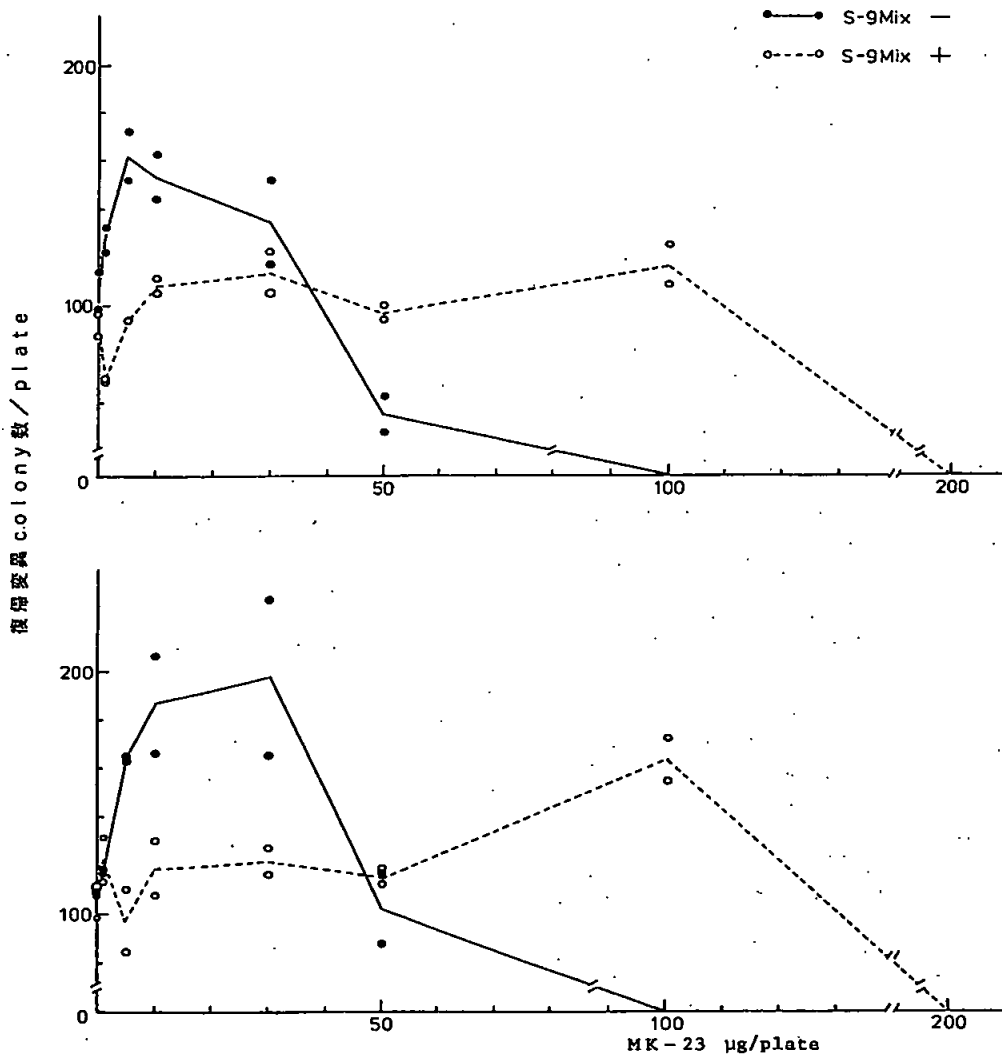
*菌株の生育阻止を認めた。()内は平均値

a) 0.2 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2、b) 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ β -propiolactone、c) 0.05 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2

d) 200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 9-aminoacridine、e) 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 2-nitrofluorene、f) 0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2

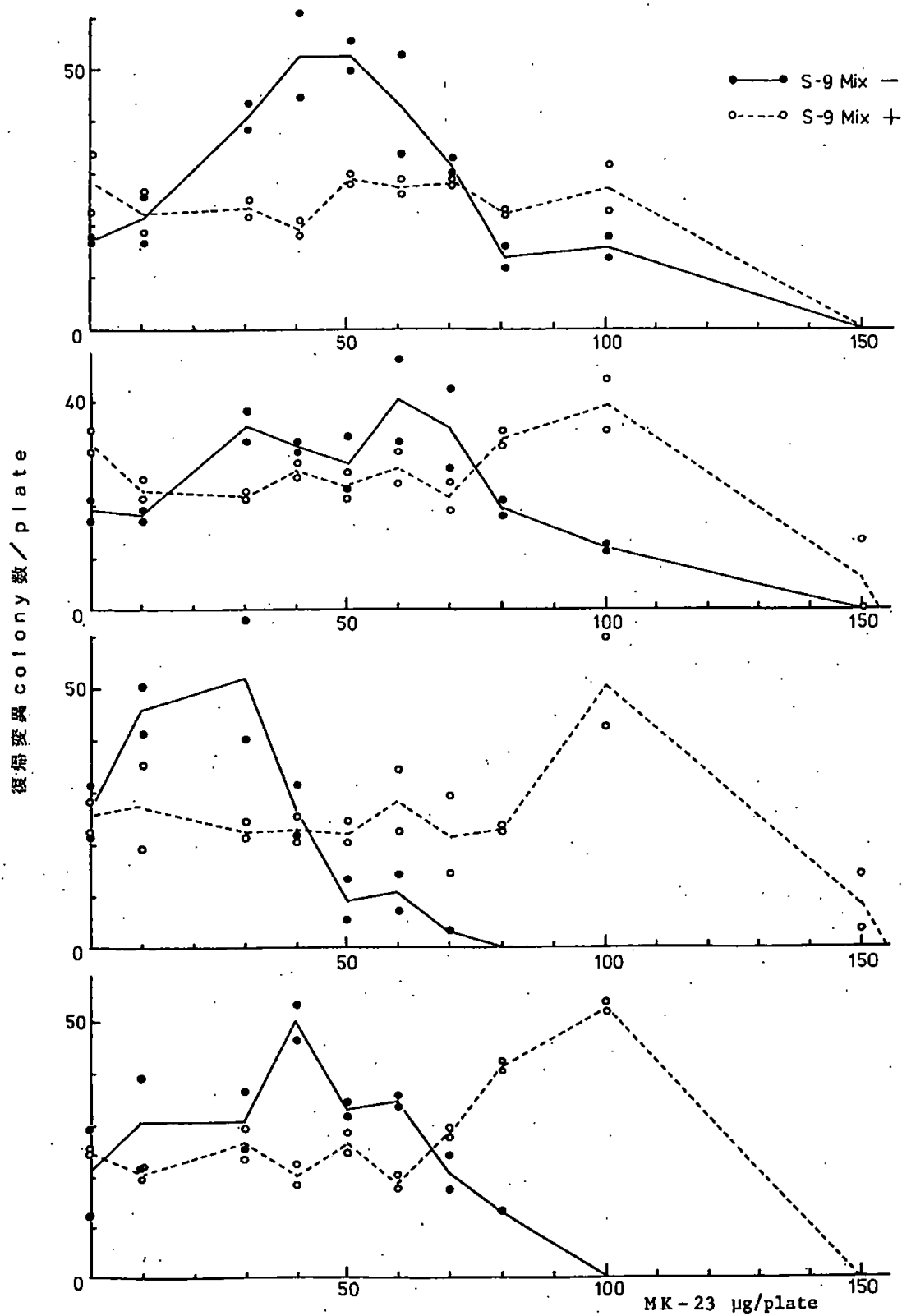
再検定の結果図

図 - 1 TA100株を用いた復帰変異試験成績



再検定の結果図

図 - 2 TA98株を用いた復帰変異試験成績



b) 細菌を用いた DNA 修復試験

検体の純度 :

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、賀田らの Rec-assay 法で DNA 損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。2000 µg/disk を最高投与量とした。

結 果 :

薬物	濃度 (µg/disk)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	1	0	0	0
	10	1	0	1
	20	1	0	1
	100	1	0	1
	200	1	<1	<1
	500	1	<1	<1
	1000	1	<1	<1
	2000	1	<1	<1
陰性対照 (Kanamycin)	10	4.5	4	0.5
陽性対照 (Mitomycin C)	0.1	9	0	9

検体投与群においては、ほとんど両株に生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照として用いた Mitomycin C では両株の間に著明な生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、フルオリミド原体の DNA 損傷性は認められなかった。

2) 細菌を用いた突然変異誘発性試験

(資料 T-26)

試験機関：

報告書作成年：1978年

a) 復帰変異試験

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* TA 100 及び TA 98 と、トリプトファン要求性 *Escherichia coli* (B/r wp2 Try⁻) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) 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。検体は DMSO に溶解し、溶解限度である 12500 µg/plate を最高投与量とした。試験は 1 濃度当り 1 回行った。陽性対照として N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) と 2-Fluorenylacetamide (2FA) を用いた。

結果：次頁に示した。

検体存在下ではいずれの変異株においても対照群と比べ、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 MNNG、2FA では対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、フルオルイミド原体の本実験条件下での復帰変異誘発性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日本農薬株式会社にある。

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	復帰変異 colony 数/Plate			
			B/r wp2 Try ⁻	TA 100	TA 98	
対照 (DMSO)		-	23	202	35	
		+	20	212	46	
検 体	1	-		139	32	
		+		265	70	
	2	-				
		+		267	60	
	5	-		258	40	
		+		131	53	
	10	-		134	19	
		+		193	38	
	20	-	23	144	3	
		+	26	265		
	40	-	22	49	0	
+		21	261	37		
100	-			0		
	+			32		
200	-	23	0	0		
	+	19	180	13		
1,000	-			0		
	+					
1,250	-	16				
	+	19				
4,000	-	29				
	+	20				
12,500	-	7				
	+	12				
MNNG	4	-	463	>3,000		
		+	59	435		
2FA	50	-			35	
		+			1,988	

空欄：該当なし

b) DNA 修復試験

検体の純度 :

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、Rec-assay 法で DNA 損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解した。投与量は溶解限度である 2,500 µg/well を最高量とした。陰性対照として塩酸 (HCl) 及び Kanamycin (KM) を、陽性対照として 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2) を用いた。

結 果 :

薬 剤	濃度 (µg/well)	阻止域 (mm)				差 (mm)	判定
		H-17 株		M-45 株			
		実験 I	実験 II	実験 I	実験 II		
対照 (DMSO)	0	0	0	0	0	0	—
フルオリミド	5	0.5	1	2	2.5	1.5	—
	10	1	2.5	2.5	3	0.5-1.5	—
	25	2	2.5	2.5	2.5	0-0.5	—
	100	3	3	4	3.5	0.5-1	—
	250	2.5	3	2.5	3	0	—
	1,000	2.5	2	3.5	3	1	—
	2,500	2	3	2.5	3	0-0.5	—
HCl (2N)	50µl/well	15.5	13.5	16.5	14.5	1	—
KM	50	8	8.5	10	9	0.5~2	—
AF-2	10	12	12	22.5	23.5	10.5~11.5	+

検体存在下においては、概ね両株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2 では、両株の間に著明な生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、フルオリミド原体の DNA 損傷性は認められなかった。

c) 宿主経由試験

検体の純度 :

試験方法 : 宿主として 8 週齢 ICR 系雄マウス (体重 33~41 g) 1 群 6 匹を用いた。投与量は LD₅₀ 値 (雌雄ともに 15,000 mg/kg 以上) を参考に、3 回の総投与量が LD₅₀ 値の 1/4 及び 1/8 以上となるように定めた。すなわち、1 回の投与量として高用量群では 1,500 mg/kg、低用量群では 750 mg/kg とした。検体は 0.5% Carboxymethylcellulose (CMC) 水溶液に懸濁し、経口投与した。陰性対照としては溶媒を、陽性対照としては Dimethylnitrosamine (DMNA) 50 mg/kg を用いた。1 回目の投与直後、対数増殖期のヒスチジン要求株 *Salmonella typhimurium* G46 (OD₆₆₀=0.1) を腹腔内に 2 ml 注入した。1 時間後に 2 回目の投与を行い、さらに 1 時間後に 3 回目の投与を行った。3 回目の投与から 30 分後に動物を屠殺し腹腔内から菌液を回収し変異原性を検定した。

結 果 :

薬 剤	総投与量 mg/kg	復帰変異菌数/10 ⁹ 生存菌数 (平均値±S.D.)
対照 (0.5%CMC)		2.11±1.39
フルオリミド	750×3 1,500×3	2.04±1.10 1.26±0.66
陽性対照 (DMNA)	50×3	317±153**

**p<0.01 (統計法の名称は報告書に記載が無く不明)

検体投与群では、対照群と比べ復帰変異頻度の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた DMNA 投与群では対照と比較して明らかな復帰変異頻度の増加が認められた。

以上の結果から、フルオリミド原体は本試験において変異原性は認められなかった。

3) チャイニーズ・ハムスターの肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 T-27)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの継代培養した肺線維芽細胞を用いた。検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。

本試

験の濃度は、直接法では 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、代謝活性化法では、18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最高濃度とした。各濃度で 200 個の分裂中期像を観察した。

染色体の数的異常については、倍数性細胞の出現数を計測し、構造異常については、染色分体型あるいは染色体型の異常をギャップ、切断、交換、環状形成、細片化及びその池 (多動原体など) に分類し、これらの異常を 1 個でも有する細胞を異常細胞として計測した。ギャップを含めた異常を有する細胞の出現頻度が 5%未満を陰性、5%以上 10%未満を疑陽性、10%以上を陽性とした。

陽性対照として、直接法では N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) を、代謝活性化法では 1,2-ベンゾピレン (B [a] P) を用いた。

結果：次頁に示す。検体処理による染色体異常細胞出現頻度は、直接法及び代謝活性化において、いずれも 5%未満であった。

以上の結果から、フルオルイミド原体はチャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

	S-9 Mix	検体処理時間	濃度 (µg/ml)	観察細胞数	構造的異常数						AC (%)	倍数体細胞 (%)	判定	
					Gap	Bre	Exc	Rin	Fra	Oth				
直接法	-	24	0 (DMSO)	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-
			1.88	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-
			3.75	200	2	0	0	0	0	0	0	1.0	0.0	-
			7.50	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	1.0	-
			15.00	200	1	3	7	0	1	0	4.5	2.0	-	
		0 (DMSO)	200	1	3	1	0	0	0	2.0	0.0	-		
		1.88	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-		
		3.75	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-		
		7.50	200	0	0	0	0	0	0	0.0	1.0	-		
		15.00	200	1	3	2	0	0	0	2.5	3.0	-		
	MNNG (2.0)	200	19	60	97	9	0	16	60.0	8.5	+			
代謝活性化法	+	6*	0 (DMSO)	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	-	
			2.25	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	-	
			4.50	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	-	
			9.00	200	1	1	3	0	0	0	2.0	1.0	-	
			18.00	200	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	-	
			B(a)P (30.0)	200	19	64	124	6	0	0	72.5	1.0	+	

* 6時間の検体処理後、検体を除去し新鮮な培地に換えて18時間培養した。

Gap: ギャップ、Bre: 切断、Exc: 交換、Rin: 環状形成、Fra: 細片化

Oth: その他 (多動原体など)

AC: 異常細胞出現率

追加試験:

上表より、直接法及び代謝活性化法の高薬量群で、有意ではないが交換型異常を含めた構造異常が若干増加したため、両法の最高濃度の1.25及び1.5倍に相当する18.8及び22.5 µg/ml (直接法、48時間)、22.5及び27 µg/ml (代謝活性化法)の2濃度につき追加試験を行った。その結果、いずれの試験群とも被験物質の毒性により生存細胞が激減し、かつ、分裂中期像は全く観察されなかった。