

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) ラットを用いた 13 週間の反復経口投与毒性試験(4 週間回復)

(資料 T-9)

試験機関：三菱化学安全科学研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：1995 年

検体の純度：

試験動物： Fischer 系ラット、1 群雌雄各 30～34 匹

投与開始時 5 週齢(体重雄 83～110 g、雌 74～84 g)

試験期間および群構成：

	1 群当りの動物数		投与開始～終了日
	雄	雌	
投与 4 週時 中間屠殺対象動物	10～12*	10～12*	雄：1994 年 6 月 29 日～7 月 27 日 雌：1994 年 6 月 30 日～7 月 28 日
投与 13 週時 最終屠殺対象動物	10～12*	10～12*	雄：1994 年 6 月 29 日～9 月 27 日 雌：1994 年 6 月 30 日～9 月 28 日
回復動物 (4 週間休薬)	10	10	雄：1994 年 6 月 29 日～9 月 27 日 (休薬：9 月 28 日～10 月 26 日) 雌：1994 年 6 月 30 日～9 月 28 日 (休薬：9 月 29 日～10 月 27 日)

*：最高投与群のみ 1 群雌雄各 12 匹

試験方法： 検体を 0、20、60 および 200 ppm の濃度で飼料中に混入し、4 週間または 13 週間にわたって連続的に摂取させ屠殺した。更に、13 週間の投与終了後 4 週間の休薬群を設けた(回復動物)。検体を混入した飼料は投与期間中に 2 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率： 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与による一般状態の変化は見られず、死亡も見られなかった。

体重変化： 投与期間を通じて 1 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

雌雄とも各投与群の体重は対照群と同様な推移を示し、検体投与による影響は見られなかった。

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。

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率(体重増加量/摂餌量×100)も算出した。

摂餌量については、雌雄のいずれの投与群にも検体投与による影響は見られなかった。食餌効率のわずかな低値が雄 200 ppm 群の投与 8 週時に見られたが、継続性がないことから偶発的変化と考えられた。

検体摂取量； 摂餌量および投与濃度から算出した投与期間中の 1 日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

投与群 (ppm)		20	60	200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.18	3.64	11.9
	雌	1.28	3.91	12.7

血液学的検査； 投与 4 週時(中間屠殺対象動物)、13 週時(最終屠殺対象動物)および 13 週間の投与終了後 4 週休薬時(回復動物)に各群全動物を対象として、一晚絶食した動物の後大静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球百分比、網状赤血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、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)

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		20	60	200	20	60	200
PT	4 週	97	99	99	100	92	↑134
	13 週	102	103	103	100	95	103
	回復	104	102	100	101	102	101
APTT	4 週	102	98	↑115	100	103	↑221
	13 週	101	101	112	102	114	↑140
	回復	102	97	101	99	97	97
MCV	4 週	99	99	99	100	99	↓99

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 (多重比較検定)

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値 (%)

PT の延長が、雌の 200 ppm 群の投与 4 週時に見られた。APTT の延長が、雌雄の 200 ppm 群で 4 週および 13 週時に見られた。雄 200 ppm 群の 13 週時の APTT については、対照群に比べ有意差は見られなかったが、対照群の範囲(13.2~16.7 秒)を上回る個体が 4 例見られた。これらの変化は検体投与に起因する変化と考えられた。尚、これらの変化は回復動物には見られなかったことから、回復性は良好であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

MCVのごくわずかな低値が雌の200 ppm群の投与4週時に見られた。しかし、対照群の値との差はわずかであり関連項目(赤血球数等)には変化が見られないことから、偶発的変化と考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ(γ -GTP)、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、遊離コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、総蛋白、アルブミン、A/G比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素
対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	投与群(ppm)	雄			雌		
		20	60	200	20	60	200
GOT	4週	91	↓89	114	99	103	93
総コレステロール	4週	95	100	↑110	106	109	↑117
遊離コレステロール	4週	100	120	120	106	113	↑119
リン脂質	4週	96	100	↑110	107	109	↑118
	13週	105	102	110	104	101	↑112
無機リン	4週	99	104	100	96	↓92	96
	回復	↓92	98	98	98	97	103
尿素窒素	13週	108	101	101	113	113	↑115

↑↓:P<0.05, ↑:P<0.01(多重比較検定)
表中の数値は対照群値を100とした時の値(%)

総コレステロールおよびリン脂質の高値が、雌雄の200 ppm群の4週時に見られ、リン脂質の高値は200 ppm群の雌で13週時にも見られた。また、遊離コレステロールの高値が雌の200 ppm群で4週時に見られた。これらの変化は検体投与に起因する変化と考えられた。一方、これらの変化は回復動物では見られなかった。

尿素窒素の高値(20.0 mg/dL)が、雌の200 ppm群の13週時に見られたが、背景データの範囲(平均:19.3 mg/dL, 範囲:15.9~27.2 mg/dL)内の変化であった。その他の変化については、毒性学的意義のない変化、継続性のない変化または用量相関性のない変化と考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を測定した。なお、回復動物については沈渣以外の項目を検査した。

蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、色調、
沈渣(鏡検)

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。

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		20	60	200	20	60	200
蛋白	回復	↓					
ケトン体	回復						↑
ウロビリノーゲン	4週			↑			
	13週						↑
沈渣	赤血球	4週		↑			
	白血球	4週		↑	↓		
	AMP ¹⁾	4週			↓	↓	
	硝子円柱	4週					↓
	精子	13週	↑	↑			

1) AMP:リン酸アンモニウムマグネシウム結晶

↑↓:P<0.05, ↑↓:P<0.01(Armitage χ^2 検定)

試験紙法あるいは鏡検法による検査のため対照群に対する比率は表示できない

尿沈渣の検査において、赤血球および白血球の発現頻度が雄の200 ppm群の4週時で高かったが、13週時では同様の変化が見られず、病理組織学的検査でも関連する変化が見られないことから、軽度な変化と考えられた。

ウロビリノーゲン濃度の発現頻度について、統計学的有意差が雄の200 ppm群の4週時および雌の200 ppm群の13週時に見られたが、これらの群における動物の個体値は、いずれも対照群の個体別上限値を越えるものではなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、AMPの発現頻度の低値が雄の20および60 ppm群の4週時に、硝子円柱の発現頻度の低値が雌の200 ppm群の4週時に、ならびに精子の発現頻度の高値が20および60 ppm群の13週時に見られたが、何れも毒性を示唆する変化ではなかった。その他、種々の変化が見られたがいずれも検体投与とは関連のない変化であると考えられた。

眼科学的検査: 投与開始前に全動物、投与4および13週時に対照群および200 ppm群(4週時には雌の60 ppm群も)の全動物を検査した。

投与4週時の検査で、雌の200 ppm群の1例に検体投与に起因すると考えられる前眼房内の出血が見られたが、この変化は2日後に消失した。同時期の雌の60 ppm群では同変化は見られなかった。

その他の検査時期にはいずれの群においても、検体投与に関連する変化は見られなかった。

臓器重量: 中間屠殺対象動物および回復動物を含めた最終屠殺対象動物を対象として以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣

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。

いずれの検査時期、いずれの群においても、検体投与に関連する変化は見られなかった。

肉眼的病理検査； 中間屠殺対象動物、最終屠殺対象動物および回復動物のすべてについて剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる変化は見られなかった。

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、以下の組織を固定・保存した。最終屠殺対象動物について、対照群と200 ppm 群では以下のすべての組織、20および60 ppm 群では肺、肝臓、腎臓および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、大動脈、唾液腺、外涙腺、肝臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節、乳腺、筋肉、坐骨神経、大腿骨および胸骨(骨髄を含む)、眼球・ハーダー腺、脊髄、肉眼的病変部

主要な最終屠殺対象動物の病理組織学的変化の発生頻度を次表に示す。

性別		雄				雌			
		0	20	60	200	0	20	60	200
投与群(ppm)		0	20	60	200	0	20	60	200
検査動物数		10	10	10	12	10	10	10	12
腎臓	皮髄境界部の石灰沈着	0	0	0	0	3	3	3	3
	尿細管上皮の好酸性小体	10	10	10	10	0	0	0	0
	尿細管上皮の硝子滴	10	10	10	10	0	0	0	0
検査動物数		10	10	10	12	10	1	2	12
子宮	蓄水症	-	-	-	-	1	1	2	4
検査動物数		10	10	10	12	10	10	10	12
肝臓	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	2	3	2	4

最終屠殺対象動物の検査の結果、子宮蓄水症の発生頻度について、雌の200 ppm 群が対照群よりやや多くなっていたが、これは性周期により発現する生理的な変化と考えられ、卵巣等その他の生殖器系臓器に異常が見られなかったことから、検体投与とは無関係と考えられた。また、腎臓の尿細管上皮内の好酸性小体および硝子滴が雄のほぼ全例に見られ、皮髄境界部の石灰沈着が対照群を含め雌の各群で数例に見られた。これらの腎臓病変およびその他の種々の病変は、いずれもラットを用いた毒性試験でしばしば見られる変化であることから、自然発生性の偶発病変と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上、原体のラットの混餌法による 13 週間亜急性毒性試験における影響として、200 ppm 群の雌雄で血液凝固時間(PT および APTT)の延長、コレステロールおよびリン脂質の高値が見られ、また雌に前眼房内への出血が見られた。さらに、200 ppm 群の雄で尿沈渣中に赤血球および白血球の発生頻度の増加が見られた。

したがって、無毒性量*は雌雄とも 60 ppm(雄 3.64 mg/kg/day、雌 3.91 mg/kg/day)であると判断された。

* 申請者注:原報には、無作用量「雌雄とも 60 ppm」との記載はあるが、無毒性量の記載はない。
申請者は、雌雄の 200 ppm 群で見られた毒性変化に基づき、無毒性量は雌雄とも 60 ppm と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスにおける 13 週間の反復経口投与毒性試験

(資料 T-10)

試験機関：三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度：

試験動物：ICR 系マウス

投与開始時 5 週齢(体重 雄 24.2~30.3 g、雌 19.9~24.5 g)

試験期間および群構成：

	1 群当りの動物数		投与開始～終了日
	雄	雌	
使用動物数	20	20	雄:1994 年 8 月 31 日～11 月 29 日 雌:1994 年 8 月 31 日～12 月 1 日

試験方法：検体を 0、20、100、600、3000 ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって連続的に摂取させた。3000 ppm 群は雌のみとした。検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

雌の 3000 ppm 群で死亡および瀕死期殺動物が合計 14 例(70%)見られた。死亡例では 1 例のみで生存時に貧血および膣からの出血が見られたが、その他の死亡動物では死亡発見まで一般状態の変化は見られなかった。一方、瀕死期殺動物では屠殺直前に貧血、自発運動の低下、不整呼吸および体温低下等の症状が見られた。これらの死亡および一般状態の変化は検体投与に起因した影響と考えられた。

雌の 100 ppm 群で 1 例の死亡が見られたが、死亡発見まで一般状態の変化は見られなかった。この死亡例では病理学的検査の結果、出血性の変化が見られず、また 600 ppm 群では死亡が見られなかったことから、検体投与とは関連のない死亡であると考えられた。

その他、検体投与との関連を示唆する変化はいずれの群でも見られなかった。

体重変化；投与期間を通じて週 1 回全生存動物の体重を測定した。

雌雄とも各投与群の体重は対照群と同様な推移を示し、検体投与による影響は見られなかった。

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。

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率(体重増加量／摂餌量×100)も算出した。

摂餌量の低値傾向が、投与期間の初期に雌の 3000 ppm 群で見られたがその後回復した。その他、雌雄とも各投与群の摂餌量は対照群と同様な推移を示し、検体投与による影響は見られなかった。食餌効率については、雌雄とも検体投与に起因すると考えられる一定した変動は見られなかった。

検体摂取量； 摂餌量および投与濃度から算出した投与期間中の 1 日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

投与群(ppm)		20	100	600	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.28	11.3	68.1	-
	雌	2.55	13.6	76.7	451

血液学的検査； 投与 13 週時(最終屠殺対象動物)に各群雌雄 10 匹ずつ(雌 3000 ppm 群のみ全生存例 6 例)を対象として、一晚絶食動物の心臓より血液を採取し、以下の項目を測定した。また、すべての瀕死期殺動物からも採血し、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、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)対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。また、瀕死期殺例の PT および APTT 値を頻度分布表として次頁に示す。

最終屠殺動物の検査成績

性別	雄			雌			
	20	100	600	20	100	600	3000
PT	104	103	↑131	102	103	106	↑242
APTT	101	101	↑146	97	93	92	377

↑:p<0.01(多重比較検定)

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値(%)

PT および APTT の延長が、雄の 600 ppm 群および雌の 3000 ppm 群に見られ、検体投与に起因する影響と考えられた。

その他、検体投与との関連を示唆する変化は見られなかった。

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。

瀕死期殺動物(雌の 3000 ppm 群のみ)の検査成績

性・投与群		雌・3000 ppm 群		雌・対照群(参考) (最終屠殺動物) Mean±SD
検査動物数		5		
頻度分布	PT	<20 秒	1	9.0±0.25 秒
		20~40 秒	2	
		40~80 秒	2	
	APTT	<50 秒	0	23.1±2.11 秒
		50~100 秒	2	
		100~180 秒	0	
>180 秒		3		

雌の 3000 ppm 群で発生した瀕死期殺例では顕著な PT および APTT の延長が見られた。

血液生化学検査：血液学的検査と同時期に、血液学的検査に供した残りの各群 10 例(100 ppm 群は雌雄各 9 例)から同様に採取した血液から得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。尚、雌の 3000 ppm 群では採取したすべての血液を血液学的検査に用いたため血液生化学検査を行わなかった。

GOT、GPT、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、尿素窒素、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、総蛋白、アルブミン、A/G 比

アルブミンの軽度な低値が、雌の 600 ppm 群に見られ、検体投与による影響と考えられた。

その他、検体投与との関連を示唆する変化は見られなかった。

臓器重量：投与 13 週時に最終屠殺対象動物の全生存動物を対象として以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	雄			雌			
	20	100	600	20	100	600	3000
最終体重(絶食後)	102	105	99	105	101	104	96
肝臓	絶対重量	99	102	105	105	105	↑118
	対体重比	98	98	↑107	100	104	↑113
副腎	絶対重量	100	98	96	107	108	112
	対体重比	98	95	97	100	107	108
腎臓	対体重比	99	98	101	102	101	103

↑:p<0.01(多重比較検定)

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肝臓重量の高値が、雄の 600 ppm 群および雌の 600 ppm 以上の群に見られた。また、副腎重量および腎臓重量の高値が、雌の 3000 ppm 群に見られた。これらの変化は検体投与による影響と考えられたが、腎臓については病理学的変化が見られなかった。その他、検体投与との関連を示唆する変化は見られなかった。

肉眼的病理検査； 死亡、瀕死期殺動物および最終屠殺対象動物の全生存動物について剖検を行った。

雌の 3000 ppm 群で死亡あるいは瀕死期殺された 14 例では、心のう、肺、卵巣、脳、胸腔、腹腔等の多臓器から出血が見られ、脾臓の腫大や肝臓および腎臓の退色が見られた。また、雌の 3000 ppm 群の生存動物の 5/6 例では肝臓および副腎の腫大が見られ、腫大した肝臓は全体に暗色調を呈していた。これらの変化は検体投与に起因する影響と考えられた。

その他、検体投与との関連を示唆する変化は見られなかった。

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以下の組織を固定・保存した。雌雄とも対照群と 600 ppm 群の各 10 例、3000 ppm 群(雌のみ)では 20 例(全例)、雌 100 ppm 群の 1 死亡例では以下のすべての組織を、20 および 100 ppm 群の雌雄各 10 例では肺、肝臓および腎臓、さらに各群の肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、大動脈、唾液腺、外涙腺、肝臓、胆嚢、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節、乳腺、筋肉、坐骨神経、胸骨および大腿骨(骨髄を含む)、眼、ハーダー腺、脊髄、肉眼的病変部

死亡および瀕死期殺動物、ならびに最終屠殺動物の主要な病理組織学的変化の発生頻度を表 I に示す。

<死亡および瀕死期殺動物>

雌の 3000 ppm 群の死亡および瀕死期殺動物 14 例では、剖検時に出血の見られた臓器・組織で出血の程度に応じて種々の変化が見られた。心臓では心のう内出血による心外膜炎に加えて心筋変性や線維化が、肺では肺内肺動脈の動脈周囲炎が、卵巣では卵巣のう内出血とともに卵巣血腫が見られた。出血による衰弱およびその 2 次的変化として、リンパ節のろ胞の萎縮、胸腺の萎縮、脾臓、骨髄および肝臓の髓外造血、膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少等が見られた。その他に、胃のびらんや粘膜下水腫、肝臓小葉中心性の壊死や脂肪化、腎尿細管の壊死、副腎皮髄質境界部の単細胞壊死等が見られた。これらの変化はすべて検体投与に起因する影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一方、雌の 100 ppm 群の 1 例では肝臓で小葉中心性の肝細胞水腫様変化が見られたのみであり、出血性変化等 3000 ppm 群で見られた病理組織学的変化は見られなかった。

<最終屠殺動物>

雌の 3000 ppm 群の最終屠殺動物 6 例では、死亡・瀕死期殺動物で見られたと同様な心筋変性、肺内動脈周囲炎、卵巣血腫、脾臓および骨髄の髄外造血が見られた。

雄の 600 ppm 群および雌の 600 ppm 以上の群で肝細胞肥大が見られた。また、雌の 3000 ppm 群で副腎束状帯の肥厚が見られた。

これらの変化はすべて検体投与に起因する影響と考えられた。

その他、対照群を含む各群で種々の病変が散発的に見られたが、何れの変化もマウスを用いた毒性試験で非特異的な変化としてしばしば見られるものであり、検体投与との関連はないものと考えられた。

以上、原体のマウスを用いた 13 週間反復経口毒性試験における影響として、3000 ppm 群の雌で出血死、600 ppm 群の雄および 3000 ppm 群の雌で出血性の変化(血液凝固時間の延長、出血に関連した組織変化)が見られた。600 ppm 群の雌でアルブミンの低値が見られ、肝臓重量の高値とともに肝細胞肥大が 600 ppm 群の雌雄および 3000 ppm 群の雌で見られた。3000 ppm 群の雌で副腎重量の高値とともに副腎束状帯の肥厚が見られた。したがって、無毒性量*は雌雄とも 100 ppm(雄 11.3 mg/kg/day、雌 13.6 mg/kg/day)であると判断された。

* 申請者注: 原報には、無作用量「雌雄とも 100 ppm」との記載はあるが、無毒性量の記載はない。申請者は、雄の 600 ppm、雌の 600 ppm 以上の群で見られた毒性変化に基づき、無毒性量を雌雄とも 100 ppm と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

【表 I. 病理組織学的変化】

性別	雄				雌							
	0	20	100	600	1	20	100	600	3000			
投与群(ppm)	0	20	100	600	1	20	100	600	3000			
検査動物数	10	0*1	0*1	10	10	0*1	0*1	1	10	20	14	
心臓												
出血	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	1	1	
心外膜炎	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	6	6	
心筋変性	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	10	9	
心筋線維化	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	2	1	
肺												
出血	0	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	0	0	7	6	
動脈周囲炎	0	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	0	0	2	1	
卵巣												
卵巣のう内出血	-	-	-	-	0	0/1	0/1	0	0	2	2	
卵巣血腫	-	-	-	-	0	0/1	0/1	0	0	5	3	
リンパ節(下顎)												
リンパ節の萎縮	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	2	2	
リンパ節(腸間膜)												
リンパ節の萎縮	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	5	5	
胸腺												
萎縮	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	11	11	
脾臓												
髓外造血の亢進	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	15	12	
骨髓(大腿骨)												
髓外造血の亢進	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	8	7	
骨髓(胸骨)												
髓外造血の亢進	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	8/19	7/13	
肝臓												
髓外造血の亢進	0	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	0	0/10	3	3	
小葉中心性壊死	0	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	0	0/10	2	2	
小葉中心性脂肪化	0	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	0	0/10	2	1	
肝細胞肥大	0	0/10	0/10	3	0	0/10	0/10	0	4/10	7	1	
小肉芽腫	2	2/10	4/10	4	6	7/10	7/10	0	6/10	1	0	
肝細胞水腫様変化	2	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	1	0/10	0	0	
腎臓												
尿細管の壊死	0	0/10	0/10	0	0	0/10	0/10	0	0/10	0	1	
膵臓												
腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	2	1	
胃												
びらん	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	1	1	
粘膜下水腫	1	-	-	0	0	-	0/1	0	0	1	1	
副腎												
皮髄質境界部の単細胞壊死	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	5	5	
束状帯の肥厚	0	-	-	0	0	-	0/1	0	0	6	1	

死亡・瀕死期殺動物

*1: 肺、肝臓および腎臓については 10 例検査

*2: 卵巣囊の囊胞様拡張の見られた 1 例について検査

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。

4) イヌにおける 13 週間の反復経口投与毒性試験

(資料 T-11)

試験機関： 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年： 1995 年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬

投与開始時 5 ヶ月齢(体重雄 7.7~9.8 kg、雌 6.5~9.1 kg)

試験期間および群構成：

	1 群当りの動物数		投与開始～終了日
	雄	雌	
使用動物数	4	4	雄:1995 年 2 月 9 日～5 月 11 日 雌:1995 年 2 月 17 日～5 月 19 日

試験方法： 検体を 0、250、750 および 1500 ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は 3 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に、死亡はいずれの投与群にも見られなかった。

飼料の嘔吐が全投与群に散発的に見られたが、その発現状況に検体投与との関連性が見られなかった。したがって、飼料の嘔吐は偶発所見と考えられた。また、粘液便が雌の 1500 ppm 群の 1 例に、外陰部からの血様排出物が雌の 250 ppm 群の 1 例に見られたが、雌のビーグル犬に見られる正常所見であり、いずれも偶発所見と考えられた。その他、泡沫液の嘔吐が雌雄の各投与群に見られたが、その発生頻度は対照群とほぼ同様であった。

体重変化； 投与期間を通じて、全動物の体重を週 1 回測定した。

雌雄とも各投与群に特に異常は見られなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定した。

雌雄とも各投与群に特に異常は見られなかった。

検体摂取量； 摂餌量および投与濃度から算定した投与期間中の 1 日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

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。

投与群 (ppm)		250	750	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.28	22.10	44.9
	雌	7.58	24.28	47.1

血液学的検査： 投与開始前、投与 2、4、7 および 13 週時に全動物を対象として、一晩絶食後動物の橈側皮静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。

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

対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	投与群 (ppm)	雄			雌		
		250	750	1500	250	750	1500
MCHC	7 週	99	99	100	↓ 97	↓ 97	99
血小板数	13 週	104	123	144	↓ 73	80	118
PT	2 週	100	100	↑ 164	98	102	↑ 147
	4 週	100	100	↑ 125	100	100	↑ 123
	7 週	100	100	↑ 123	96	98	115
	13 週	98	100	↑ 158	100	102	↑ 117
APTT	2 週	100	101	↑ 119	102	104	↑ 119
	4 週	100	103	109	100	101	111
	7 週	101	103	108	99	98	111
	13 週	102	105	116	100	102	110

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ : P < 0.01 (多重比較検定)
表中の数値は対照群値を 100 とした時の値 (%)

PT の延長が、雌雄の 1500 ppm 群で投与期間のほぼ全検査時期に見られた。また、APTT の延長も雌雄の 1500 ppm 群で 2 週時に見られた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

MCHC および血小板数が雌の 250 または 750 ppm 群で対照群に比べ低かったが、投与開始前の検査値との差は見られなかった。したがって、これらの変化は偶発所見と考えられた。

血液生化学検査： 血液学的検査時に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、γ-グルタミルトランスペプチターゼ (γ-GTP)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		250	750	1500	250	750	1500
GOT	7 週	88	85	94	111	↑139	118
ALP	2 週	84	96	129	113	126	↑164
	4 週	82	104	↑153	102	149	↑189
	7 週	90	116	↑206	101	174	↑221
	13 週	85	126	↑218	112	↑220	↑270
CPK	7 週	↓71	↓72	↓68	115	↑170	126
クレアチニン	4 週	93	88	91	107	↑109	98
アルブミン	4 週	98	95	↓91	98	98	94
	7 週	101	94	↓92	98	101	94
	13 週	100	96	↓90	94	96	95
総コレステロール	7 週	125	135	↑148	116	139	146
トリグリセライド	2 週	111	↑148	125	135	141	↑192
	4 週	98	↑136	113	102	119	158
	7 週	115	143	139	118	↑149	↑149
	13 週	106	↑145	138	145	155	↑197
カルシウム	7 週	↑105	104	104	100	100	99
無機リン	2 週	96	94	96	89	90	↓89
	4 週	94	94	92	↓90	↓90	↓84
塩素	13 週	99	100	101	100	100	↓99

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (多重比較検定)
 表中の数値は対照群値を 100 とした時の値 (%)

ALP の高値が雌雄の 1500 ppm 群で投与期間のほぼ全検査時期に見られ、雌では 750 ppm 群でも 13 週時に見られた。アルブミンの低値が雄の 1500 ppm 群で投与 4 週以降見られた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。一方、総コレステロールの高値が雄の 1500 ppm 群で投与 7 週時に見られたが、その後の検査では同様の変化が見られないことから検体投与との関連性は明らかではなかった。また、CPK の低値が雄の全投与群の投与 7 週時に見られたが、変化が低下であることから毒性学的意義はないと考えられた。その他の変化については、低または中用量のみの変化であること、投与開始前の検査で対照群との間に同程度の差が見られることから、検体投与とは関係のない変化と考えられた。

尿検査： 投与開始前および投与 13 週時に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣(鏡検)

いずれの投与群においても検体投与に起因する影響は見られなかった。

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。

眼科学的検査：投与開始前および13週時に全動物を対象として検査した。

いずれの投与群においても検体投与に起因する影響は見られなかった。

臓器重量：投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、心臓、膵臓、脾臓、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣、卵巣、前立腺

対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	250	750	1500	250	750	1500
投与群(ppm)						
最終体重(絶食後)	101	100	97	96	94	99
肝臓						
絶対重量	107	↑121	↑131	96	125	123
対体重比	107	↑122	↑135	99	↑133	↑124

↑: p<0.01(多重比較検定)

表中の数値は対照群値を100とした時の値(%)

肝臓重量の高値が雌雄の750 ppm以上の群に見られ、検体投与による影響と考えられた。

その他、いずれの投与群においても検体投与に起因する影響は見られなかった。

肉眼的病理検査：投与終了時に全動物について剖検を行った。

肝臓の腫大が雌雄の750 ppm以上の群で見られ、検体投与による影響と考えられた。

その他、検体投与との関連を示唆する変化は見られなかった。

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、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球(視神経を含む)、大腿直筋、皮膚、乳腺、肉眼的病変部

病理組織学的変化の発生頻度を表1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。

小葉中心性肝細胞肥大が雌雄の 750 ppm 以上の群に見られ、検体投与による影響と考えられた。また、副腎皮質(球状帯)の脂肪化が雌の 1500 ppm 群で全例にみられ、検体投与との関連性が示唆された*1。同様の変化は、雌の他の投与群および雄の全投与群にも見られたが、その発生頻度は 1 または 2 例であり、雄の対照群にも見られていることから検体投与との関連性はないと判断された。その他、種々の病変が各群の動物に見られたが、検体投与に関連づけられる変化は特に見られなかった。

以上、原体のイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における影響として、血液凝固時間(PT および APTT)の延長が雌雄の 1500 ppm 群で見られた。肝臓に対する影響としてアルカリフォスファターゼの高値が雄で 1500 ppm 群、雌で 750 ppm 以上の群で見られ、アルブミンの低値が雄で 1500 ppm 群が見られた。また、肝臓重量の高値とともに肝細胞肥大が雌雄の 750 ppm 以上の群で見られた。したがって、無毒性量*2は雌雄とも 250 ppm(雄 7.28 mg/kg/day、雌 7.58 mg/kg/day)であると判断された。

申請者注

注*1: 本試験の雌の 1500 ppm 群で発生頻度が高かった副腎皮質の脂肪化については、同研究所で実施した慢性毒性試験(資料 T-12)の高投与量 1500 ppm 群で再現性が見られなかった。したがって、申請者は本試験で見られた副腎皮質脂肪化の発生頻度の高値は偶発的変化であると考えます。

注*2: 原報には、無作用量「雌雄とも 250 ppm」との記載はあるが、無毒性量の記載はない。申請者は、750 ppm 以上の群で見られた毒性変化に基づき、無毒性量は雌雄とも 250 ppm と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

【表 1: 病理組織学的変化】

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	750	1500	0	250	750	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	被膜の線維化	1	1	0	0	1	0	0	0
	ガンディー・ガムナ結節	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
胸骨骨髓	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	血腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	心内膜下出血	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	無気肺	1	1	0	1	0	0	1	2
	泡沫細胞集簇	1	0	1	1	2	0	1	1
	動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
耳下腺	単核球細胞浸潤	0	0	0	0	0/3	0/3	0	1
下顎腺	単核球細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
小腸	腺腔のう胞性拡張	1	0	0	1	1	0	0	0
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	↑4	↑4	0	0	↑4	↑4
	小肉芽腫	1	0	0	1	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	硝子円柱	2	0	1	2	0	1	1	0
	単核球細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管の限局性萎縮	0	0	1	2	0	1	1	2
膀胱	粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	前葉のう胞	1	1	0	1	0	2	1	1
甲状腺	C細胞過形成	1	1	1	1	1	2	0	1
	のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	のう胞	0	1	1	0	0	1	1	0
副腎皮質	細胞の脂肪化	1	1	2	2	0	2	2	↑4
大脳	肉芽腫性軟髄膜炎	0	0	0	2	0	1	0	0
	側脳室の拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	毛包萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0

↑ : p<0.05 (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。

(7). 21日間反復経皮投与毒性

試験省略

試験省略理由： 急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められるため。

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。

(8). 90日間反復吸入毒性

試験省略

試験省略理由： 急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められるため。

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。

(9). 反復経口投与神経毒性

試験省略

試験省略理由:

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。

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。

(10). 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験省略

試験省略理由： 急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

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。

(11). 1年間の反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験

(資料 T-12)

試験機関： 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年： 1997年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬

投与開始時 5カ月齢(体重 雄 8.0~9.5 kg、雌 7.6~9.3 kg)

試験期間および群構成：

	1群当りの動物数		投与開始～終了日
	雄	雌	
使用動物数	4	4	雄:1995年11月2日～1996年10月31日 雌:1995年11月10日～1996年11月8日

試験方法： 検体を0、150、500および1500 ppmの濃度で飼料に混入し、12カ月間(52週間)にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は3~4週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

投与2週時に雄の1500 ppm群の1例が何らの一般状態の変化を示すことなく胸腔内出血により死亡した。この死亡例では、投与開始前の検査でプロトロンビン時間の延長傾向が見られ、ビーグル犬で報告されている血液凝固第VII因子欠損症である可能性が高いと考えられた。死因として、4週間の毒性試験(資料 T-11の投与量設定根拠を参照)の瀕死期殺例と病態が異なることから、動物の持つ出血性素因および胸腔内の何らかの器質的な異常により偶発的な出血に至った可能性が高いと判断された。

飼料の嘔吐が、雄の500 ppm以上の群に見られたが、各個体で散発的にしか観察されておらず、その発生状況に検体投与との関連性は見られなかった。その他、泡沫液の嘔吐、軟便、粘液便、膺赤色排出物、耳介腫瘍、脱毛が検体投与群に観察されたが、その発生頻度は対照群と同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重変化：全動物の体重について、投与開始から 13 週までは週 1 回、投与 16 週から 52 週までは 4 週に 1 回測定した。

雌雄とも各投与群に特に異常は見られなかった。

摂餌量：全動物の摂餌量について、投与開始から 13 週までは週 1 回、投与 16 週から 52 週までは 4 週に 1 回の頻度でそれぞれ 7 日間測定した。

雌雄とも各投与群に特に異常は見られなかった。

検体摂取量：摂餌量および投与濃度から算出した投与期間中の 1 日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

投与群(ppm)		150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.70	12.26	35.9
	雌	4.16	13.46	38.7

血液学的検査：投与開始前、投与 13、26 および 52 週時に全動物を対象として、一晚絶食後動物の橈側皮静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。

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

対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	投与群(ppm)	雄			雌		
		150	500	1500	150	500	1500
血小板	52 週	102	111	↑128	123	117	130
PT	13 週	99	109	↑149	101	106	↑166
	26 週	100	107	↑160	101	107	↑197
	52 週	100	108	↑153	99	107	↑149
APTT	13 週	100	101	105	99	101	120
	26 週	109	111	117	100	107	↑130
	52 週	100	105	109	100	101	↑116

↑:P<0.05, ↑↑:P<0.01(多重比較検定)
表中の数値は対照群値を 100 とした時の値(%)

PT の延長が、雌雄の 1500 ppm 群で投与 13、26 および 52 週時に見られた。また、APTT の延長が、雌の 1500 ppm 群の投与 13(統計学的有意差なし)、26 および 52 週時に見られた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

雄の 1500 ppm 群において、投与 52 週時の血小板数が、対照群に比べて統計学的に有意な高値を示した。しかし、同群の血小板数を投与開始前値と比べて個別に検討すると、血小板数が増加する傾向は見られなかった。

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。

血液生化学検査；血液学的検査時に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ(γ -GTP)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	投与群(ppm)	雄			雌		
		150	500	1500	150	500	1500
ALP	13 週	83	130	212	111	122	↑215
	26 週	105	158	297	103	141	↑245
	52 週	109	187	353	139	163	247
トリグリセライド	52 週	107	116	↑173	104	96	119
総コレステロール	13 週	108	112	149	97	101	↑139
塩素	13 週	99	99	98	100	100	↓98

↑ ↓: $P < 0.05$, ↑: $P < 0.01$ (多重比較検定)
表中の数値は対照群値を 100 とした時の値 (%)

ALP の高値が、雌雄の 1500 ppm 群の投与 13、26 および 52 週時に見られ、投与 13 および 26 週時の雌で統計学的有意差が見られた。これらの変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。

一方、トリグリセライドの高値が雄の 1500 ppm 群の投与 52 週で、総コレステロールの高値が雌の 1500 ppm 群の投与 13 週で見られが、この群では投与開始前に既に高値を示す個体が含まれていることから、偶発的変化と考えられた。また、塩素の低値が雌の 1500 ppm 群の投与 13 週時に見られたが、他の電解質に特に変化が見られないことから、偶発的変化と考えられた。

尿検査； 投与開始前、投与 25 および 51 週時に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣(鏡検)

雌雄とも各投与群に異常は見られなかった。

眼科学的検査； 投与開始前および投与 52 週時に全動物を対象として検査した。

雌雄とも各投与群に異常は見られなかった。

臓器重量； 途中死亡動物および投与終了時の生存動物全例を対象として以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、心臓、膵臓、脾臓、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含

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。

む)、精巢、卵巢、前立腺

対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を次頁の表に示す。

性別	雄			雌			
	150	500	1500	150	500	1500	
投与群(ppm)							
最終体重 (絶食後)	102	102	105	86	93	93	
肝臓	絶対重量	105	↑113	↑140	89	94	116
	対体重比	104	110	↑133	104	104	125
精巢	対体重比	↓76	81	↓74	-	-	-

↑↓:P<0.05, ↑↓:P<0.01(多重比較検定)
表中の数値は対照群値を100とした時の値(%)

肝臓重量の高値が雄の500 ppm以上の群で見られ、検体投与による影響であると考えられた。

一方、精巣重量の低値が150および1500 ppm群に見られた。しかし、同様の変化が500 ppm群では見られず、対応する組織所見として150 ppm群の1例で精細管の萎縮が見られたが、500 ppmおよび1500 ppm群では異常組織所見は見られなかった。したがって、これらの精巣重量の低値は偶発的变化と考えられた。

肉眼的病理検査; 途中死亡例および投与終了時の生存動物全例について剖検を行った。

雌雄とも各投与群に検体投与に起因する変化は見られなかった。なお、雄の1500 ppm群の1死亡例では、胸腔内の血腫および血様胸水が見られた。

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、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球(視神経を含む)、大腿直筋、皮膚、乳腺、肉眼的病変部

病理組織学的変化の発生頻度を表1に示す。

雄の1500 ppm群の1死亡例では、胸腔内血腫および胸腺の著しい水腫が見られた。最終屠殺動物においては、小葉中心性肝細胞肥大が雌雄の500 ppm以上の群に見られ、検体投与による影響と考えられた。

その他、種々の変化が対照群も含め各投与群に散見されたが、検体投与と関連づけられる変化は見られなかった。

以上、原体のイヌに対する12カ月間反復経口投与毒性試験における影響として、血液凝固時間(PTおよびAPTT)の延長が雌雄の1500 ppm群で見られた。また、雄の500 ppm以上の群で肝

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。

臓重量の高値とともに、雌雄の 500 ppm 以上の群では肝細胞肥大が見られ、雌雄の 1500 ppm 群ではアルカリフォスファターゼの高値も見られた。したがって、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄 3.70 mg/kg/day、雌 4.16 mg/kg/day)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日本農薬株式会社にある。

【表 I. 病理組織学的変化】

性別		雄					雌			
投与群 (ppm)		0	150	500	1500		0	150	500	1500
検査動物数		4	4	4	3	1	4	4	4	4
心臓	血腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸骨骨髓	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺	水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	リンパ球過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	被膜線維化	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	ガンディー・ガムナ結節	0	1	2	0	0	0	1	0	0
	うっ血	1	1	2	1	0	3	0	0	0
	褐色色素沈着の増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	髄外造血の増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	泡沫細胞集簇	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	1	1	1
	無気肺	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	異所性骨組織	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下顎腺	単核球細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1
耳下腺	単核球細胞浸潤	0	0	1	1	0	0/3	0	0	0
胃	リンパ濾胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	0
小腸	腺腔のう胞状拡張	0	0	1	0	0	0	1	1	0
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	↑4	↑3	0	0	0	↑4	↑4
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	硝子円柱	2	0	0	0	0	2	0	1	1
	単核球細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	精細管の萎縮	0	1	0	0	0	-	-	-	-
	精子肉芽腫	1	0	0	0	0	-	-	-	-
精巣上体	単核球細胞浸潤	1	0	0	0	0	-	-	-	-
	動脈炎	0	0	0	1	0	-	-	-	-
前立腺	単核球細胞浸潤	1	0	0	1	0	-	-	-	-
下垂体	前葉のう胞	0	0	0	0	0	2	0	1	1
甲状腺	C細胞過形成	1	1	2	1	0	1	1	3	3
	リンパ球性甲状腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	のう胞	0	0	0	0	0	0	1	1	0
副腎	皮質細胞の脂肪化	1	0	2	1	0	0	2	1	0
大脳	肉芽腫性軟髄膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1	1
胸骨	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0
大腿直筋	単核球細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	びらん/潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腔	血腫	-	-	-	-	1	-	-	-	-
腹腔	悪性リンパ腫	-	-	-	-	-	-	1/1	-	-

□: 死亡動物

-: 検査せず

↑: p<0.05 (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。

2) ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 T-13)

試験機関：三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：Fischer 系ラット

投与開始時 5 週齢(体重 雄 88~114 g、雌 74~95 g)

試験期間および群構成：

	1 群当りの動物数		投与開始および終了日
	雄	雌	
投与 52 週時 中間屠殺対象動物	10	10	雄：1994年12月9日~1995年12月7日 雌：1994年12月15日~1995年12月13日
投与 104 週時 最終屠殺対象動物	50	50	雄：1994年12月9日~1996年12月10日 雌：1994年12月15日~1996年12月16日

試験方法：検体を 0、10、60 および 200 ppm の濃度で飼料中に混入し、104 週間(2 年間)にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は 5~9 週毎に調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および生存率；一般状態および生死を毎日観察した。

各群の経時的な生存率の変化を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	60	200	0	10	60	200
投与群(ppm)								
52 週時生存率(%)	100	100	98	100	100	100	100	98
78 週時生存率(%)	96	98	96	96	98	98	94	98
104 週時生存率(%)	78	82	70	84	80	86	78	76

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。

雌雄の検体投与群の生存率はいずれも対照群と同等であり、各検体投与群の生存率に検体投与の影響は見られなかった。

一般状態の変化としては、眼球突出(角膜部の突出)が200 ppm 群の雄4例、雌2例に投与9週以降継続して見られた。さらに200 ppm 群の雄2例において、同所見が4~5週で一過性に認められた。

その他の一般状態の変化は、いずれもその発生状況から検体投与の影響とは考えられなかった。

体重変化； 全動物の体重を投与13週時までは週1回、14週時以降3~4週間に1回測定した。各群の経時的な体重変化を次表に示す。

性別	投与群(ppm)	雄				雌			
		0	10	60	200	0	10	60	200
体重(g)	13週時	324	325	326	324	197	196	194	191 ↓(97)
	52週時	445	440	449	443	252	251	247	238 ↓(94)
	78週時	460	459	459	453	288	287	285	276 ↓(96)
	104週時	446	445	426 ↓(96)	442 (99)	303	302	303	292 (96)

↓:P<0.05、↓:P<0.01(多重比較検定)

()内の数値は対照群に対する比率(%)

雌200 ppm 群の体重は、対照群に比べて低く、検体投与に起因する変化と考えられた。雄の検体投与群、雌の10および60 ppm 群の体重増加には検体投与の影響は見られなかった。

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を投与13週時までは週1回、14週時以降は3~4週間に1回測定した。また、投与13週時までは摂餌量の測定毎に食餌効率(体重増加量/摂餌量×100)も算出した。

雌の200 ppm 群の摂餌量は、投与期間を通じて対照群に比べ低く、検体投与による影響と考えられた。その他、摂餌量および食餌効率には各検体投与群で統計学的有意差が散見されたが、検体投与の影響は見られなかった。

検体摂取量； 検体投与濃度、摂餌量および体重から、各検体投与群の全試験期間における1日あたりの平均検体摂取量を算出し、次表に示す。

性別	雄			雌		
	10	60	200	10	60	200
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	0.356	2.13	7.17	0.432	2.60	8.74

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。

眼科学的検査： 投与開始前および52週時に各群全例、最終屠殺時に対照群と200 ppm群の生存例全例について検査した。

一般状態の変化として、眼球突出が継続して見られた200 ppm群の雌雄計6例では52週検査時に前眼房部の拡張が見られた。その他にはいずれの投与時期においても、検体投与に起因する異常は見られなかった。

血液学的検査： 投与13、26および78週時には任意に選択した雌雄の各群10匹の眼窩静脈叢から採血した。また、52および104週計画屠殺時には全動物について一晩絶食後、麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球百分比、網状赤血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、および平均赤血球血色素濃度(MCHC)

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	投与群(ppm)	雄			雌		
		10	60	200	10	60	200
白血球百分比							
単球	104週	124	↑205	↑182	124	110	133
好酸球	26週	131	77	77	↑500	300	367
網状赤血球数	26週	98	↓92	↓92	111	105	100
PT	13週	96	105	↑120	98	↓99	111
	26週	107	100	↑128	101	↓92	106
	52週	99	104	↑158	99	↓92	117
	78週	99	99	↑131	101	92	110
	104週	98	↓97	↓93	99	↓93	↑133
APTT	13週	114	↑123	↑152	88	110	↑189
	26週	110	101	↑160	101	117	↑168
	52週	92	105	↑164	94	104	↑141
	78週	98	107	↑154	96	114	↑185
	104週	100	107	↑120	102	106	↑208
MCV	104週	98	101	97	100	102	↑110

↑ ↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01(多重比較検定)
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

雌雄の200 ppm群では、13~104週において、APTTの延長が見られた。雄の同群で13~78週において、雌の同群で104週にPTの延長が見られた。雄の60 ppm群では、13週においてAPTTの延長が見られた。また、雌の瀕死期殺例においてPTおよびAPTTの顕著な延長が200 ppm群の2例、60 ppm群の1例に見られた。これらはいずれも検体投与の影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

なお、雄の 60 および 200ppm 群では 104 週時において PT の有意な短縮が見られ、また雌の 60ppm 群でもほとんどの検査時期に PT の統計学的に有意な短縮が見られた。これらの程度はいずれも軽微であることから、検体投与とは無関係の変化と判断された。

雄の 60 ppm 以上の群では、104 週において、白血球分画の単球比のわずかな高値〔実測値(%)： 対照群 3.8 ± 2.2 , 10 ppm 群 4.7 ± 3.2 , 60 ppm 群 7.8 ± 5.8 , 200 ppm 群 6.9 ± 3.2 〕が見られたが、試験実施施設の背景データの範囲(平均 7.1%; 範囲 0~20%)内の軽微な変動であることから、検体投与とは無関係の変化と考えられた。

その他の変動も経時的な一貫性がないこと、あるいは関連パラメータ変化を伴わないことから検体投与とは無関係の変化と考えられた。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査と同時期に採血した血液から得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、グルコース、トリグリセライド、総コレステロール、遊離コレステロール、リン脂質、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、GOT、GPT、ロイシン・アミノペプチダーゼ(LAP)、 γ グルタミルトランスペプチターゼ(γ -GTP)、アルカリフォスファターゼ、ナトリウム、カリウムおよび塩素

なお、104 週計画屠殺時には任意の各群 10 匹を対象とした。

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次頁の表に示す。

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	投与群 (ppm)	雄			雌		
		10	60	200	10	60	200
アルブミン/グロブリン比	52 週	100	102	100	↑ 106	103	103
グルコース	13 週	101	96	96	↓ 92	↓ 91	93
総コレステロール	52 週	96	96	95	109	114	↑ 115
遊離コレステロール	26 週	↓ 84	88	101	99	103	111
	52 週	98	99	96	112	114	↑ 120
リン脂質	26 週	90	95	100	100	102	↑ 108
	52 週	96	97	98	104	111	↑ 116
総ビリルビン	26 週	120	200	140	↓ 57	64	64
	52 週	↓ 70	↓ 50	85	93	87	73
クレアチニン	104 週	103	152	100	97	↓ 90	100
GPT	104 週	76	101	81	168	115	↑ 148
LAP	52 週	100	99	100	102	104	↑ 110
カリウム	52 週	↑ 105	103	94	101	102	100
	104 週	103	104	106	↓ 89	88	↓ 89
塩素	104 週	100	100	101	↑ 102	100	101

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 (多重比較検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

雌の 200 ppm 群において、104 週時に GPT 値の高値が見られた。その他の統計学的に有意な変化は軽度な変化であること、一過性の変化であることから検体投与とは関連がないと考えられた。

尿検査: 投与 13、26 および 78 週の間検査および 52 週計画屠殺時には血液学的検査に使用した動物を、104 週計画屠殺時には任意の各群 10 匹を用い、採血前の一晚絶食中に個別採尿ケージで採尿し、以下の項目を測定した。

潜血、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、色調、沈渣(鏡検)、尿量および比重

尿比重の高値が 104 週時に雄の 200 ppm 群で見られた。検体投与群で見られたその他の変化は経時的に一貫性がないことから、検体投与とは関連性がないと考えられた。

臓器重量: 全ての 52 および 104 週屠殺動物を対象として、解剖後、以下の重量(絶対重量)を測定した。また、相対重量として対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、甲状腺および上皮小体
対照群に比して、統計学的有意差の見られた項目を次頁の表に示す。

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		
投与群(ppm)		10	60	200	10	60	200
体重	52週	98	102	103	100	99	96
	(絶食後) 104週	100	↓95	99	100	100	96
腎臓	104週 絶対重量	99	99	98	↓96	98	↓94
副腎	52週 絶対重量	95	93	96	100	97	↓91
	104週 絶対重量	98	106	97	↓88	96	↓89
	104週 対体重比	97	113	98	↓89	97	92
心臓	52週 絶対重量	100	↑107	106	96	97	95
	104週 絶対重量	102	102	104	↓94	97	↓93
	104週 対体重比	101	109	↑105	94	97	96
脾臓	52週 絶対重量	97	102	100	96	93	↓85
	104週 絶対重量	90	125	↓94	92	124	94
	52週 対体重比	99	99	96	94	92	↓88
	104週 対体重比	89	133	↓96	92	126	99

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 (多重比較検定)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

雄の 200 ppm 群で、104 週時に、脾臓の絶対および相対重量の低値が見られた。その他の項目の変化は、低用量のみの変化であること、経時的に一貫性が認められないこと、あるいは雌の 200 ppm 群の体重が対照群に比べ低値であったことを反映する変化であることから、検体投与とは関連のない変化と考えられた。

肉眼的病理検査：全ての動物を対象として、屠殺・解剖時に肉眼的病理検査を実施した。

104 週計画殺屠殺対象動物の主要な剖検所見を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	60	200	0	10	60	200
投与群(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200
検査動物数(匹)	50	50	50	50	50	50	50	50
腸管タール様異常内容物	1	0	2	1	0	0	1	4
皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血	0	0	1	0	0	0	0	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日本農薬株式会社にある。

52 週計画屠殺動物では、対照群および検体投与群に種々の病変が観察されたが、いずれも各群で1ないし2例の発生であり、偶発病変と考えられた。

104 週計画屠殺対象動物では、途中死亡・瀕死期殺動物で皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血が、雄の 60 ppm 群の 1 例、雌の 200 ppm 群の 4 例に見られた。また、これらの動物では消化管における出血を示唆する腸管のタール様内容物も認められた。腸管のタール様内容物は雌の 60 ppm 群でも 1 例に見られた。これらは、検体投与による血液凝固阻害に起因する変化と考えられた。

その他に認められた諸変化は、本系統のラットで背景的に認められる所見であり、検体投与群での発生頻度の増加は見られなかった。

病理組織学的検査： 全ての対照群および 200 ppm 群の動物、全ての死亡・瀕死期殺動物を対象に以下の全臓器について病理標本を作製し、鏡検した。また、10 および

60 ppm 群の全ての動物の肺、肝臓、腎臓および肉眼病変部についても検査した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、下顎腺、舌下腺、肝臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節(下顎・腸間膜)、乳腺、骨格筋(大腿筋)、坐骨神経、大腿骨(骨髄を含む)、胸骨(骨髄)、眼球、ハーダー腺、脊髄(頸部、胸部および腰部)および全ての肉眼的病変部

主要な非腫瘍性病変を表 I に、腫瘍性病変の発生を表 II に、各群の腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数を表 III に示す。

非腫瘍性病変… 雌の 200 ppm 群で腺胃のびらんの発現頻度がわずかに増加した。剖検において腸管のタール様内容物が見られた例は本変化を伴っており、びらん巣からの出血がタール様内容物の原因であると考えられた。

一般状態の観察で眼球突出が見られた例を含め、雄の 200 ppm 群の 7 例、雌の対照群の 1 例、10 ppm 群の 2 例、60 ppm 群の 1 例および 200 ppm 群の 6 例に眼球瘻が見られた。これらのうち 200 ppm 群の雌雄各 4 例は眼窩静脈叢からの採血時の障害に基づくものと判断された。これら以外の雄の 3 例(200 ppm 群)、雌の 6 例(対照群 1 例、10 ppm 群 2 例、60 ppm 群 1 例、200 ppm 群 2 例)の眼球瘻については、片側のみでかつ少数例の発現であったことから検体投与とは関連のない変化と考えられた。

一方、雄の心臓の線維化、前胃扁平上皮の過形成、前立腺の限局性炎症性細胞浸潤、雌の下垂体前葉のう胞様病変、副腎皮質の好酸性細胞過形成が対照群と比較して 200 ppm 群で有意に減少していたが、毒性学的意義はないと思われた。

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。

雌雄のいずれかの群で 10 例(20%)以上に発現した変化は、上記以外に雄の肝臓における胆管増生、精巢上体の精子減少、精囊の萎縮、前立腺上皮の限局性過形成、甲状腺の C 細胞過形成、雌の限局性炎症性細胞浸潤、雌雄の胸腺上皮の過形成、胸腺の退縮、脾臓の髓外造血、骨髓の造血細胞の増加、肝臓の肝細胞小増殖巣、微小肉芽腫および壊死巣、膵臓の導管の増生、慢性腎症であった。これらはいずれも高齢ラットでしばしば見られる非特異的な変化であり、統計学的にも有意な変動を示すものではなかった。

腫瘍性病変… 精巢の間細胞腫、LGL 白血病、子宮内膜間質ポリープ、乳腺の線維腺腫、下垂体腺腫、甲状腺 C 細胞腫、肺腺腫、包皮腺腫瘍、皮下線維腫など種々の腫瘍性病変が観察されたが、いずれも試験実施機関において同週齢の本系統のラットに自然発生的に認められる変化であり、検体投与群での増加傾向も見られなかったことから、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

検体投与に関連した腫瘍発生頻度の増加あるいは腫瘍発生の早期化は見られず、また腫瘍保有動物数、腫瘍総数および良性・悪性腫瘍数に検体投与に関連した変化は見られなかった。

以上、原体のラットの混餌法による 104 週間慢性毒性・発がん性併合試験における影響として、雄の 200 ppm 群で PT および APTT の延長が見られ、60 ppm 以上の群の数例に出血に関連した病理変化(腸管のタール様異常内容物、大量出血)が認められたこと、また、雌では 200 ppm 群で体重および摂餌量の低値、PT および APTT の延長が見られ、60 ppm 以上の群の数例に出血に関連した病理変化(腺胃のびらん、腸管のタール様異常内容物、大量出血)が認められた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 10 ppm (雄 0.356 mg/kg/day、雌 0.432 mg/kg/day)と判断された。また、発がん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。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量 (ppm)		0	10	60	200	0	10	60	200
中間層殺対象動物 (52週計画殺動物)	胸腺		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		上皮過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		髓外造血亢進		0	0	0	1	1	0	0	0	0
	肺		検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		上皮過形成		0	1	1	1	0	0	0	0	0
	肝臓		検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		好塩基性小増殖巣		0	0	0	0	1	0	0	0	2
		好酸性小増殖巣		0	1	0	1	0	0	0	0	0
		小肉芽腫		3	1	0	0	5	3	4	3	3
		限局性壊死		4	3	6	5	1	2	2	0	0
	膵臓		検査動物数		10	0	0	10	10	0	0	10
		導管増生		2	0	0	1	2	0	0	0	2
	精巣		検査動物数		10	0	0	10	-	-	-	-
		間細胞過形成		9	0	0	9	-	-	-	-	-
	精巣上体		検査動物数		10	0	0	10	-	-	-	-
		精子減少		1	0	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺		検査動物数		10	0	0	10	-	-	-	-
		限局性炎症性細胞浸潤		0	0	0	2	-	-	-	-	-
	下垂体		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		前葉嚢胞様病変		0	0	0	0	1	0	0	0	2
		限局性前葉過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	1
	甲状腺		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		限局性C細胞過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	0
	眼球		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		網膜萎縮		1	0	0	2	1	0	0	0	0
		白内障		0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
限局性炎症性細胞浸潤			1	0	0	0	3	0	0	0	4	

Armitage χ^2 検定で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200	
最終屠殺対象動物(瀕死期殺・死亡動物)	心臓		検査動物数	11	9	15	8	10	7	11	12	
		線維化		1	0	1	1	1	0	1	0	
	胸腺		検査動物数	11	9	15	8	10	8	11	12	
		上皮過形成		2	1	2	0	3	2	4	1	
		退縮		6	4	9	6	9	5	8	8	
	脾臓		検査動物数	11	9	15	8	10	8	11	12	
		髄外造血		9	2	9	5	5	6	5	9	
	骨髓 (大腿骨)		検査動物数	11	8	15	8	10	7	11	12	
		造血細胞増加		7	5	10	7	6	6	8	8	
	肺		検査動物数	11	9	15	8	10	8	11	12	
		泡沫細胞集簇		1	1	1	0	1	0	1	0	
		肺胞/気管支上皮過形成		1	1	1	1	0	0	0	0	
	胃		検査動物数	11	9	15	7	10	7	11	12	
		前胃びらん		0	1	0	1	1	0	0	0	
		腺胃びらん		0	2	1	0	1	3	1	5	
		前胃扁平上皮の過形成		4	3	2	0	1	3	0	0	
		前胃潰瘍		1	1	0	0	0	1	0	0	
	肝臓		検査動物数	11	9	15	8	10	8	11	12	
		好塩基性小増殖巣		2	0	2	2	2	1	4	2	
		好酸性小増殖巣		2	1	1	1	1	0	1	0	
		混合性小増殖巣		0	0	1	0	0	0	0	0	
		空胞性小増殖巣		0	0	0	0	0	1	0	0	
		小肉芽腫		0	1	0	0	0	1	3	1	
		限局性壊死		0	5	4	1	2	0	2	2	
	肝内胆管増生		10	9	14	8	3	1	4	2		
	膵臓		検査動物数	11	9	15	8	10	7	11	12	
		導管増生		1	2	0	2	3	1	2	1	
	腎臓		検査動物数	11	9	15	8	10	8	11	12	
慢性腎症			8	5	7	5	1	3	0	2		
精巣		検査動物数	11	9	15	8	-	-	-	-		
	肝細胞過形成		0	1	0	0	-	-	-	-		
精巣上体		検査動物数	11	9	15	8	-	-	-	-		
	精子減少		11	7	11	7	-	-	-	-		
精囊		検査動物数	11	9	15	8	-	-	-	-		
	萎縮		8	8	8	6	-	-	-	-		

Armitage χ^2 検定で有意差なし。

(次項へ続く)

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは104週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

表1: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)		0	10	60	200	0	10	60	200
最終屠殺対象動物(瀕死期殺・死亡動物)	前立腺		検査動物数		11	9	15	8	-	-	-	-
		限局性腺上皮過形成		2	1	4	1	-	-	-	-	
		限局性炎症性細胞浸潤		5	1	1	1	-	-	-	-	
	下垂体		検査動物数		11	9	15	8	10	8	11	12
		前葉嚢胞様病変		0	0	0	0	7	2	3	↓2	
		限局性前葉過形成		1	3	5	0	1	1	0	1	
	甲状腺		検査動物数		11	9	15	8	10	8	11	12
		限局性C細胞過形成		1	1	0	1	0	0	0	0	
	副腎		検査動物数		11	9	15	8	10	8	10	12
		限局性髓質細胞過形成		1	1	2	0	0	0	0	0	1
		皮質好酸性細胞過形成		0	0	0	0	0	0	1	0	
	眼球		検査動物数		11	8	15	8	10	8	11	12
		網膜萎縮		3	0	0	2	0	0	0	0	
		白内障		1	0	0	2	0	0	0	1	
眼球癆			0	0	0	1	1	0	1	2		
ハーダー腺		検査動物数		11	9	15	8	10	8	11	12	
	限局性炎症性細胞浸潤		2	2	1	0	1	4	1	4		
最終屠殺対象動物(104週計画屠殺動物)	心臓		検査動物数		39	0	1	42	40	0	0	38
		線維化		9	0	1	↓0	1	0	0	0	
	胸腺		検査動物数		39	6	6	42	40	2	1	38
		上皮過形成		14	1	0	12	23	1	0	18	
		萎縮		18	2	3	19	24	1	1	20	
	脾臓		検査動物数		39	7	10	42	40	2	6	38
		髓外造血		28	5	4	↑39	34	2	4	29	
	骨髓(大腿骨)		検査動物数		39	0	0	42	40	0	0	38
	造血細胞増加		13	0	0	11	9	0	0	6		
	骨髓(胸骨)		検査動物数		39	0	0	42	40	0	0	38
	造血細胞増加		9	0	0	8	9	0	0	6		
	肺		検査動物数		39	41	35	42	40	43	39	38
		泡沫細胞集簇		4	2	1	2	4	0	3	1	
		上皮過形成		2	1	2	3	0	2	2	2	
胃		検査動物数		39	0	0	42	40	0	0	38	
	腺胃びらん		0	0	0	0	0	0	0	1		
	前胃扁平上皮の過形成		3	0	0	1	1	0	0	0		
	前胃潰瘍		1	0	0	0	0	0	0	0		

↑ ↓: P<0.05, ↓ ↓: P<0.01 (Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは104週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

表 1: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)		0	10	60	200	0	10	60	200
最終屠殺対象動物(104週計画屠殺動物)	肝臓	検査動物数		39	41	35	42	40	43	39	38	
		脂肪変性(限局性)		0	↑4	1	0	0	0	0	2	
		好塩基性小増殖巣		25	19	16	20	31	34	31	28	
		好酸性小増殖巣		28	↓16	↓10	28	4	1	4	2	
		混合性小増殖巣		5	1	7	3	3	3	0	1	
		空胞性小増殖巣		0	0	1	0	0	1	1	0	
		小肉芽腫		12	15	10	19	23	23	20	29	
		限局性壊死		2	0	0	1	1	6	8	4	
	肝内胆管増生		38	41	33	40	5	7	3	7		
	膵臓	検査動物数		39	0	1	42	40	0	0	38	
		導管増生		15	0	0	16	13	0	0	8	
	腎臓	検査動物数		39	41	35	42	40	43	39	38	
		慢性腎症		39	↑41#	↑35#	42	25	↓12	15	↓11	
	精巣上体	検査動物数		39	0	0	42	-	-	-	-	
		精子減少		39	0	0	42	-	-	-	-	
	精囊	検査動物数		39	4	0	42	-	-	-	-	
		萎縮		31	0	0	27	-	-	-	-	
	前立腺	検査動物数		39	0	0	42	-	-	-	-	
		限局性腺上皮過形成		14	0	0	17	-	-	-	-	
		限局性炎症性細胞浸潤		20	0	0	12	-	-	-	-	
	下垂体	検査動物数		39	13	7	42	40	30	25	38	
		前葉囊胞様病変		3	0	0	1	13	5	4	6	
		限局性前葉過形成		5	2	1	4	4	6	3	8	
	甲状腺	検査動物数		39	4	4	42	40	2	5	38	
		限局性C細胞過形成		9	0	2	5	1	0	0	6	
	副腎	検査動物数		39	1	0	42	40	0	3	38	
		限局性髄質細胞過形成		8	0	0	6	3	0	0	2	
		皮質好酸性細胞過形成		4	0	0	2	9	0	0	↓1	
眼球	検査動物数		39	0	3	42	40	3	3	38		
	網膜萎縮		3	0	2	4	1	1	2	2		
	白内障		7	0	3	6	4	1	2	2		
	眼球瘻		0	0	0	6	0	2	0	4		
ハーダー腺	検査動物数		39	0	0	42	40	0	0	38		
	限局性炎症性細胞浸潤		6	0	0	5	10	0	0	13		

↑:p<0.05, ↑↓:p<0.01(Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

#: 対照群に比べ、グレード2(中等度)が多かった為、統計学的に有意差が見られた

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは104週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量 (ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200	
最終屠殺対象動物(全動物)	心臓		検査動物数	50	9	16	50	50	7	11	50	
		線維化		10	0	2	↓1	2	0	1	0	
	胸腺		検査動物数	50	15	21	50	50	9	12	50	
		上皮過形成		16	2	2	12	26	3	4	19	
		萎縮		24	6	12	25	33	6	9	28	
	脾臓		検査動物数	50	16	25	50	50	9	17	50	
		髄外造血亢進		37	7	13	44	39	8	9	38	
	骨髓 (大腿骨)		検査動物数	50	8	15	50	50	7	11	50	
		造血細胞増加		20	5	10	18	15	6	8	14	
	骨髓 (胸骨)		検査動物数	50	8	15	50	50	7	11	50	
		造血細胞増加		16	5	10	15	15	6	8	14	
	肺		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		泡沫細胞集簇		5	3	2	2	5	0	4	1	
		上皮過形成		3	2	3	4	0	2	2	2	
	胃		検査動物数	50	9	15	49	50	7	11	50	
		前胃びらん		0	1	0	1	1	0	0	0	
		腺胃びらん		0	2	1	0	1	3	1	6	
		前胃扁平上皮の過形成		7	3	2	↓1	2	3	0	0	
		前胃潰瘍		2	1	0	0	0	1	0	0	
	肝臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		脂肪変性(限局性)		0	↑4	1	0	0	0	0	2	
		好塩基性小増殖巣		27	19	18	22	33	35	35	30	
		好酸性小増殖巣		30	↓17	↓11	29	5	1	5	2	
		混合性小増殖巣		5	1	8	3	3	3	0	1	
		空胞性小増殖巣		0	0	1	0	0	2	1	0	
		小肉芽腫		12	16	10	19	23	24	23	30	
		限局性壊死		2	5	4	2	3	6	10	6	
	肝内胆管増生		48	50	47	48	8	8	7	9		
膵臓		検査動物数	50	9	16	50	50	7	11	50		
	導管増生		16	2	0	18	16	1	2	9		
腎臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	慢性腎症		47	46	42	47	26	15	15	13		

↑ ↓ : p < 0.05, ↓ ↓ : p < 0.01 (Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別	雄				雌			
			用量(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200
最終屠殺対象動物(全動物)	精巣	間細胞過形成	検査動物数	50	50	50	50	-	-	-	-
				0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	精子減少	検査動物数	50	9	15	50	-	-	-	-
				50	7	11	49	-	-	-	-
	精嚢	萎縮	検査動物数	50	13	15	50	-	-	-	-
				39	8	8	33	-	-	-	-
	前立腺	限局性腺上皮過形成	検査動物数	50	9	15	50	-	-	-	-
				16	1	4	18	-	-	-	-
			限局性炎症性細胞浸潤	25	1	1	↓13	-	-	-	-
	下垂体	前葉嚢胞様病変	検査動物数	50	22	22	50	50	37	36	50
				3	0	0	1	20	7	7	↓8
			限局性前葉過形成	6	5	6	4	5	7	3	9
	甲状腺	限局性C細胞過形成	検査動物数	50	13	19	50	50	9	16	50
				10	1	2	6	1	0	0	6
	副腎	皮質好酸性細胞過形成	検査動物数	50	10	15	50	50	7	13	50
				4	0	0	2	9	0	1	↓1
			限局性髄質細胞過形成	9	1	2	6	3	0	0	3
	眼球	網膜萎縮	検査動物数	50	8	18	50	50	10	14	50
				6	0	2	6	1	1	2	2
			白内障	8	0	3	8	4	1	2	3
眼球癆			0	0	0	7	1	2	1	6	
ハーダー腺	限局性炎症性細胞浸潤	検査動物数	50	9	15	50	50	7	11	50	
			8	2	1	5	11	4	1	17	

↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01 (Armitage χ^2 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。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量 (ppm)		0	10	60	200	0	10	60	200
中間層殺対象動物 (52週計画殺動物)	造血器系		検査動物数		0	0	0	0	0	1	0	0
		LGL 白血病(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
	包皮腺		検査動物数		0	0	0	1	-	-	-	-
		腺腫(B)		0	0	0	1	-	-	-	-	
	子宮		検査動物数		-	-	-	-	10	2	2	10
		子宮内膜間質ポリープ(B)		-	-	-	-	-	1	1	1	0
	脳		検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		星状膠細胞種(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
	腹腔		検査動物数		0	0	0	1	0	0	0	0
		中皮腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
最終層殺対象動物 (瀕死期殺・死亡動物)	造血器系		検査動物数		11	9	15	8	10	7	11	12
		組織球肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
		LGL 白血病(M)		3	4	4	2	5	2	3	1	
		悪性リンパ腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
	肺		検査動物数		11	9	15	8	10	7	11	12
		腺腫(B)		1	0	0	0	1	0	0	0	
	空腸		検査動物数		11	9	14	7	10	7	11	11
		平滑筋肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓		検査動物数		11	9	15	8	10	7	11	12
		腎芽腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱		検査動物数		11	9	15	8	10	7	11	12
		移行上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣		検査動物数		11	9	15	8	-	-	-	-
		肝細胞腫(B)		11	7	13	8	-	-	-	-	
	包皮腺		検査動物数		0	1	0	3	-	-	-	-
		腺癌(M)		0	0	0	1	-	-	-	-	
		腺腫(B)		0	1	0	2	-	-	-	-	
	卵巣		検査動物数		-	-	-	-	10	7	11	12
		顆粒膜-莢膜細胞腫(M)		-	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮		検査動物数		-	-	-	-	10	7	11	12
		子宮内膜質ポリープ(B)		-	-	-	-	-	2	5	1	0
		子宮内膜間質肉腫(M)		-	-	-	-	-	0	1	0	0
平滑筋肉腫(M)			-	-	-	-	-	0	1	0	0	
陰核腺		検査動物数		-	-	-	-	2	1	1	1	
	腺癌(M)		-	-	-	-	-	1	1	1	1	
	腺腫(B)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)		0	10	60	200	0	10	60	200
最終屠殺対象動物(瀕死期殺・死亡動物)	乳腺	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		腺癌(M)			0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)			1	0	0	0	1	0	0	1
		線維腺腫(B)			0	0	1	0	1	3	3	2
	下垂体	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		腺癌, 前葉(M)			0	0	0	0	0	1	0	2
		腺腫, 前葉(B)			2	3	4	1	1	1	4	4
	甲状腺	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		C細胞腺腫(B)			2	2	0	1	0	0	0	3
		C細胞癌(M)			0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	検査動物数			11	9	15	8	10	7	10	12
		褐色細胞腫(B)			1	2	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞癌(M)			0	0	1	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		悪性星状膠細胞種(M)			0	1	0	0	0	1	1	0
	脊髄	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		星状膠細胞種(B)			0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		基底細胞癌(M)			0	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞腫(B)			0	0	0	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫(B)			1	0	1	0	0	0	0	0
	皮下	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12
		線維腫(B)			1	1	1	1	0	0	1	0
		線維肉腫(M)			1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性血管周皮腫(M)			1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)			0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)			0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	検査動物数			0	0	0	0	10	7	11	12
骨肉腫(B)				0	0	0	0	1	0	0	0	
ジンバル腺	検査動物数			0	1	0	1	0	0	0	1	
	骨肉腫(M)			0	0	0	1	0	0	0	1	
腹腔	検査動物数			11	9	15	8	10	7	11	12	
	中皮腫(M)			1	0	1	0	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫(M)			1	0	1	0	0	0	0	0	
	脂肪腫(B)			0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

臓器	変化	性別		雄				雌			
		用量(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200	
最終屠殺対象動物(104週計画殺動物)	胸腺	検査動物数	39	6	6	42	40	2	1	38	
		胸腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	検査動物数	39	7	10	42	40	2	6	38	
		線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	造血器系	検査動物数	39	2	3	42	40	1	4	38	
		LGL白血病(M)	2	2	3	1	2	1	4	1	
	肺	検査動物数	39	41	35	42	40	43	39	38	
		腺腫(B)	1	6	3	3	1	3	3	5	
	舌	検査動物数	39	1	1	42	40	0	1	38	
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	回腸	検査動物数	39	0	0	42	40	0	1	38	
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	
	下顎腺	検査動物数	39	1	2	42	40	0	0	38	
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	2	0	0	0	0	0	
	肝臓	検査動物数	39	41	35	42	40	43	39	38	
		肝細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	膵臓	検査動物数	39	0	1	42	40	0	0	38	
		腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		膵島腺腫(B)	3	0	1	3	0	0	0	0	
		膵島腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	検査動物数	39	41	35	42	40	43	39	38		
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	1		
	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0		
膀胱	検査動物数	39	0	1	42	40	0	0	38		
	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0		
精巣	検査動物数	39	41	35	42	-	-	-	-		
	間細胞腫(B)	39	41	34	41	-	-	-	-		
包皮腺	検査動物数	4	6	1	3	-	-	-	-		
	腺癌(M)	0	1	0	2	-	-	-	-		
	腺腫(B)	4	4	1	0	-	-	-	-		
子宮	検査動物数	-	-	-	-	40	14	13	38		
	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0		
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	10	7	6	7		
	子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	1	1		
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0		

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

臓器	変化	性別		雄				雌			
		用量(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200	
最終屠殺対象動物(104週計画殺動物)	膣	検査動物数	-	-	-	-	40	1	1	38	
		乳腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	1	1	3	2	
		腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	3	2	
	乳腺	検査動物数	39	3	3	42	40	15	14	38	
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	
		腺腫(B)	1	0	0	1	2	1	0	0	
		線維腺腫(B)	2	3	3	1	13	9	9	7	
	下垂体	検査動物数	39	13	7	42	40	30	25	38	
		腺癌, 前葉(M)	0	0	0	0	1	1	1	0	
		腺腫, 前葉(B)	5	11	5	13	17	17	16	12	
	甲状腺	検査動物数	39	4	4	42	40	2	5	38	
		C細胞腺腫(B)	7	4	2	2	4	2	3	5	
		C細胞腺癌(M)	1	0	0	1	0	0	1	0	
		ろ胞上皮腺腫(B)	0	0	0	3	0	0	1	0	
	副腎	検査動物数	39	1	0	42	40	0	3	38	
		褐色細胞腫(B)	3	0	0	3	2	0	1	1	
	皮膚	検査動物数	39	2	3	42	40	7	8	38	
		黒色腫[メラニン非産生性](B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
基底細胞腫(B)		0	1	0	1	1	0	0	0		
基底細胞癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0		
角化棘細胞腫(B)		1	0	0	1	1	0	0	0		
扁平上皮癌(M)		1	1	1	1	0	0	0	0		
耳介	検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	0		
	黒色腫[メラニン非産生性](B)	0	1	0	0	0	0	1	0		
鼻部	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0		
	基底細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
皮下	検査動物数	39	2	6	42	40	1	0	38		
	線維腫(B)	2	1	4	3	0	1	0	2		
	脂肪腫(B)	2	1	2	1	0	0	0	1		
	悪性線維性組織球腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
腹腔	検査動物数	39	2	3	42	40	1	0	38		
	中皮腫(B)	1	2	2	1	0	0	0	0		
	悪性中皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0		

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量 (ppm)		0	10	60	200	0	10	60	200
最終屠殺対象動物(全動物)	胸腺		検査動物数		50	15	21	50	50	9	12	50
		胸腺腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓		検査動物数		50	16	25	50	50	9	17	50
		線維腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
	造血器系		検査動物数		50	11	18	50	50	8	15	50
		組織球肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		LGL 白血病(M)		5	6	7	3	7	3	7	2	
		悪性リンパ腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	1
	肺		検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫(B)		2	6	3	3	2	3	3	5	
	舌		検査動物数		50	10	16	50	50	7	12	50
		乳頭腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸		検査動物数		50	9	14	49	50	7	11	49
		平滑筋肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0
	回腸		検査動物数		50	7	13	48	50	7	10	48
		腺癌(M)		1	0	0	0	0	0	0	1	0
	下顎腺		検査動物数		50	10	17	50	50	7	11	50
		悪性神経鞘腫(M)		0	1	2	0	0	0	0	0	0
	肝臓		検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓		検査動物数		50	9	16	50	50	7	11	50
		腺房細胞腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0
		膵島腺腫(B)		3	0	1	3	0	0	0	0	0
		膵島腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓		検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
		脂肪腫(B)		1	0	0	0	1	0	0	0	1
		腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎芽腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱		検査動物数		50	9	16	50	50	7	11	50	
	移行上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	乳頭腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	
精巣		検査動物数		50	50	50	50	-	-	-	-	
	間細胞腫(B)		50	48	47	49	-	-	-	-	-	

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

臓器	変化	性別		雄				雌			
		用量(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200	
包皮腺	検査動物数	4	7	1	6	-	-	-	-		
	腺癌(M)	4	5	1	2	-	-	-	-		
	腺腫(B)	0	1	0	3	-	-	-	-		
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	50	14	14	50		
	顆粒膜-莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0		
子宮	検査動物数	-	-	-	-	50	21	24	50		
	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0		
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	12	12	7	7		
	子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	1	1		
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0		
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0		
膣	検査動物数	-	-	-	-	50	8	12	50		
	乳頭腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0		
陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	3	2	4	3		
	腺癌(M)	-	-	-	-	1	1	1	1		
	腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	3	2		
乳腺	検査動物数	50	12	18	50	50	22	25	50		
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	1	0		
	腺腫(B)	2	0	0	1	3	1	0	1		
	線維腺腫(B)	2	3	4	1	14	12	12	9		
下垂体	検査動物数	50	22	22	50	50	37	36	50		
	腺癌, 前葉(M)	0	0	0	0	1	2	1	2		
	腺腫, 前葉(B)	7	14	9	14	18	18	20	16		
甲状腺	検査動物数	50	13	19	50	50	9	16	50		
	C細胞腺腫(B)	9	6	2	3	4	2	3	8		
	C細胞腺癌(M)	1	0	0	1	0	0	2	0		
	ろ胞上皮腺腫(B)	0	0	0	3	0	0	1	0		
副腎	検査動物数	50	10	15	50	50	7	13	50		
	褐色細胞腫(B)	4	2	0	3	2	0	1	1		
	褐色細胞癌(M)	0	0	1	1	0	0	0	0		
脳	検査動物数	50	10	16	50	50	10	16	50		
	悪性星状膠細胞種(M)	0	1	0	0	0	1	1	0		
脊髄	検査動物数	50	9	16	50	50	7	11	50		
	星状膠細胞種(B)	0	0	0	0	0	0	0	1		

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

臓器	変化	性別		雄				雌			
		用量(ppm)	0	10	60	200	0	10	60	200	
最終層殺対象動物(全動物)	皮膚	検査動物数	50	11	18	50	50	14	19	50	
		黒色腫[メラニン非産生性](B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		基底細胞腫(B)	0	1	0	1	1	1	0	0	
		基底細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		角化棘細胞腫(B)	2	0	1	1	1	0	0	0	
		扁平上皮癌(M)	1	1	1	1	0	0	0	0	
	耳介	検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	0	
		黒色腫[メラニン非産生性](B)	0	1	0	0	0	0	1	0	
	鼻部	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	
		基底細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮下	検査動物数	50	11	21	50	50	8	11	50	
		線維腫(B)	3	2	5	4	0	1	1	2	
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性血管周皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		脂肪腫(B)	2	1	2	1	0	0	0	1	
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨	検査動物数	50	9	15	50	50	7	11	50	
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	ジンバル腺	検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	1	
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	腹腔	検査動物数	50	11	18	50	50	8	11	50	
		中皮腫(B)	1	2	2	1	0	0	0	0	
		悪性中皮腫(M)	2	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性神経鞘腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0	
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

Fisher 直接確率法で有意差なし。

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。

表 III: 腫瘍総数および腫瘍保有動物数

	性別 用量 (ppm)	雄				雌			
		0	10	60	200	0	10	60	200
最終屠殺対象動物(全動物)	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	(1) 良性腫瘍								
	腫瘍総数	93	94	78	92	62	51	54	54
	腫瘍保有動物数	50	50	48	50	41	33	31	↓32
	(2) 悪性腫瘍								
	腫瘍総数	16	10	16	12	13	10	17	9
	腫瘍保有動物数	14	9	16	12	11	8	16	9
	(3) 総原発腫瘍								
	腫瘍総数	109	104	94	104	75	61	71	63
	((1)+(2))	腫瘍保有動物数	50	50	49	50	43	36	39
(4) 重複腫瘍保有動物数									
		35	38	32	35	22	18	23	20
(5) 転移腫瘍保有動物数									
		1	0	0	1	2	1	2	0

↓: $p < 0.05$ (Fisher 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。

3) マウスにおける混餌法による発癌性試験

(資料 T-14)

試験機関：三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：ICR 系マウス

投与開始時約 5 週齢(体重 雄 24.6~31.1 g、雌 19.6~25.8 g)

試験期間および群構成：

	1 群当り動物数		投与開始および終了日
	雄	雌	
13 週時 血液検査対象動物	5	5	雄: 1995 年 2 月 21 日~1995 年 5 月 22 日 雌: 1995 年 3 月 6 日~1995 年 6 月 4 日
78 週時 最終屠殺対象動物	50	50	雄: 1995 年 2 月 21 日~1996 年 8 月 22 日 雌: 1995 年 3 月 1 日~1996 年 9 月 2 日

試験方法： 検体を 0、20、200 および 600 ppm の濃度で飼料に混入し、最終的に 18 ヶ月間(1.5 年間)にわたって連続的に摂取させた。検体を混入した飼料は原則として 12~14 週毎に調製した。

なお、以下に示すように雄の 200 および 600 ppm 群では、それぞれ検体投与開始 28 および 20 週以降、出血を伴う途中死亡、瀕死期殺動物が多発した。そのため、これら 2 群の投与量を次のように変更した*。

雄 200 ppm 群: 投与開始~38 週 200 ppm
39 週~78 週 100 ppm
600 ppm 群: 投与開始~28 週 600 ppm
29 週~38 週 400 ppm
39 週~78 週 200 ppm

投与量設定根拠：

*): 雄では検体投与期間の途中で投与量の設定を変更している。以降の投与量の記載は、最終的な投与量に従い、雄 0、20、100、200 ppm、雌 0、20、200、600 ppm とした。

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。

試験項目および結果:

一般状態および生存率; 一般状態および生死を毎日観察した。

最終屠殺対象動物の時期別の累積死亡動物数と78週時の生存率を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
累積死亡数	20週時	0	0	0	1	-	-	-	-
	24週時	0	1	0	4	-	-	-	-
	28週時	0	1	1	↑5	-	-	-	-
	32週時	1	1	3	6	-	-	-	-
	36週時	1	1	5	↑8	0	0	1	1
	38週時	2	1	↑8	↑9	0	0	1	2
生存率(%)	52週時	2	2	↑12	↑10	2	1	5	6
	64週時	5	5	↑14	↑14	3	4	6	↑11
	78週時	9	12	15	↑20	5	10	9	↑17
生存率(%)		82	76	70	↑60	90	80	82	↑66

↑:p<0.05, ↑↑:p<0.01 (Fisher 直接確率法)

全身性出血を伴う途中死亡・瀕死期殺動物が雄 200 ppm 群では 20 週以降、同 100 ppm 群では 28 週以降に多発した。雌の 600 ppm 群の生存率も対照群に比べ低く、78 週までに死亡・瀕死期殺した 17 例中 4 例は出血傾向が原因であった。本群におけるその他の死亡・衰弱の原因は自然発生性の腫瘍あるいは加齢性の病変によるものであった。雄の 200 ppm 群では同じく 20 例中 16 例が出血傾向を主因として死亡あるいは瀕死期殺された。

体重変化; 全動物の体重を投与 13 週時までは週 1 回、14 週時以降は 2~4 週間に 1 回測定した。各群の投与開始時から 78 週時までの経時的な体重推移を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
体重(g)	開始時	27.3	27.4	27.5	27.5	22.9	22.7	22.6	22.7
	13週時	40.2	40.2	40.4	39.4	33.8	33.3	33.2	32.5
	26週時	44.3	44.1	43.5	42.9	38.9	38.4	38.7	37.2
	52週時	43.8	43.4	44.0	44.4	40.7	40.5	40.4	39.8
	78週時	41.0	42.4	43.4	42.6	40.3	39.6	40.3	39.9

多重比較検定で有意差なし

雌雄の検体投与群の体重増加に、検体投与に起因する影響は見られなかった。

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。

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を投与 13 週時までは週 1 回、14 週時以降は 2～4 週間に 1 回測定した。投与 13 週時までは食餌効率(体重増加量/摂餌量×100)も算出した。各群の投与開始時から 78 週時までの摂餌量推移を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与群(ppm)	0	20	100	200	0	20	200	600
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
摂餌量(g/amimal)								
1 週	4.14	4.24	4.21	4.15	3.71	3.67	↓3.53	3.55
13 週	3.94	4.03	4.00	3.85	3.84	3.67	3.66	↓3.53
26 週	3.94	4.01	3.87	3.75	3.58	3.32	3.34	3.38
52 週	3.92	3.97	4.16	3.83	3.50	3.42	3.53	3.47
78 週	4.00	4.14	4.00	3.89	3.82	6.64	3.63	3.85

↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01(多重比較検定)

摂餌量および食餌効率とも、対照群との比較において検体投与群に投与の影響を示唆する一貫した傾向はみられなかった。

検体摂取量； 検体投与濃度、摂餌量および体重から、各検体投与群の全試験期間における 1 日あたりの平均検体摂取量を算出し、次表に示す。

性別	雄			雌		
投与群(ppm)	20	100	200	20	200	600
平均検体摂取量(mg/kg/day)	1.95	14.4	35.2	1.94	19.2	58.7

血液学的検査； 13 週時中間検査動物および 78 週時最終屠殺動物の全例について一晩絶食後心臓から採血し、中間検査動物は PT および APTT、最終屠殺動物は以下の全項目を測定した。また、すべての瀕死期殺動物についても最終屠殺動物と同様の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球百分比、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)

次頁には、13 および 78 週時の計画検査において、対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目および PT と APTT の全ての検査値を示す。また、瀕死期殺例の PT と APTT 値を頻度分布表としてまとめた。

血液学的検査成績(計画検査)

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		20	100	200	20	200	600
Hb	78週	96	98	101	↓94	100	102
Ht	78週	97	98	101	↓94	98	100
PT	13週#1	103	103	110	100	102	102
	78週	104	108	104	97	98	100
APTT	13週	114	105	124	98	106	107
	78週	102	115	107	94	96	↑113
白血球百分比	単球 78週	↓52	109	73	89	59	↑178

↑ ↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01(多重比較検定)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

#1: 雄 100 および 200 ppm 群は、それぞれ 200 および 600 ppm の用量を投与中の成績

最終屠殺時に雌の 600 ppm 群で APTT の有意な高値が見られた。

また、最終屠殺動物において、雌の 20 ppm 群で対照群に比べ Hb および Ht が、雄の 20 ppm 群で単球数比が統計学的に有意な低値を示した。しかし、他の関連する項目には変動は見られず、中・高用量群では変動がないことから、検体投与との関連はないと考えられた。また、雌 600 ppm 群で単球数比が有意な高値を示したが、絶対値($\times 10^2/\mu\text{L}$)では対照群と同程度(対照群: 1.0 ± 1.2 ; 600 ppm 群: 1.7 ± 2.2)であり、毒性学的意義はないと考えられた。

瀕死期殺例の血液学的検査(PT および APTT)成績

性別		雄				雌				
投与群(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600	
検査動物数		4	8	8	11	4	8	7	12	
頻度分布	PT	<20 秒	4	8	4	6	1	7	6	12
		20~40	0	0	2	1	3	0	1	0
		40~80	0	0	2	3	0	0	0	0
		80<	0	0	0	1	0	1	0	0
	APTT	<50 秒	4	8	2	1	4	6	6	10
		50~100	0	0	2	3	0	0	0	2
		100~180	0	0	4	5	0	1	1	0
		180<	0	0	0	2	0	1	0	0
対照群	13週計画検査 (Mean±SD)	PT: 9.18±0.19 秒				PT: 9.08±0.15 秒				
	78週計画検査 (Mean±SD)	APTT: 23.46±0.97				APTT: 26.46±3.58				
		PT: 10.21±0.91				PT: 10.26±0.60				
		APTT: 25.64±3.58				APTT: 24.85±3.06				

雄の 100 ppm 以上の群における瀕死期殺例の多数例に PT および APTT の顕著な延長が、また雌の 600 ppm 群でも瀕死期殺例の 2/12 例に APTT の延長が見られた。これらの例では、病理所見として皮膚、皮下、消化管、心臓等において出血性変化を伴っていた。

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。

一方、雌の 20 および 200 ppm 群において PT および APTT の延長が見られた 3 例は、子宮の血管腫、悪性リンパ腫あるいは腹膜炎により衰弱していた。これら 3 例の病理検査では、出血性変化は見られなかった。したがって、これら 3 例の血液凝固延長は衰弱に伴い肝機能が低下したことによるものであり、検体投与との直接的な関連はないと考えられた。

臓器重量：すべての最終屠殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳、心臓および脾臓
 対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	20	100	200	20	200	600
投与群(ppm)						
最終体重(絶食後) 78 週	104	106	104	98	100	99
肝臓						
78 週 絶対重量	99	99	108	104	107	↑109
78 週 対体重比	94	94	103	106	105	108
脾臓						
78 週 絶対重量	82	↓64	↓60	116	152	↓70
78 週 対体重比	76	↓56	54	119	145	↓69
脳						
78 週 絶対重量	102	↑103	99	98	100	100
78 週 対体重比	98	96	95	100	98	99

↑ ↓ : P<0.05, ↓ ↓ : P<0.01(多重比較検定)
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

脾臓の絶対あるいは対体重比の低値が雄の 100 および 200 ppm 群、雌の 600 ppm 群で見られた。しかし、血液検査あるいは病理組織検査で関連する変化が見られないことから、毒性学的には軽度な変化と考える。

肝臓の絶対重量の高値が雌の 600 ppm 群で見られたが、対体重比では同様の変化が見られなかったことから、偶発的な変化と考えられた。また、雄の 100 ppm 群における脳の絶対重量の変動は軽度であり、200 ppm 群で同様の変化が見られないことから偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査：全ての動物を対象として、屠殺・解剖時に肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に起因すると考えられる主要な剖検所見を次ページの表に示す。

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			
投与群(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
心臓	出血	0	0	0	3	0	0	0	0
胃	異常内容物	0	2	4	↑9	0	1	1	↑5
	腺胃の出血	0	0	0	3	0	0	0	0
腸管	異常内容物	2	3	6	↑11	0	1	1	↑7
精巣	出血	0	0	0	2	-	-	-	-
皮下	出血	0	0	3	0	0	0	0	0
胸腔	出血	0	0	1	↑5	0	0	0	0

↑:p<0.05、↑↑:p<0.01(Fisher 直接確率法)

出血に起因すると考えられる消化管の暗褐色ないし黒色調の異常内容物が雄の 100 ppm 以上の群と雌の 600 ppm 群で見られた。雄の 100 および 200 ppm 群では胸腔内、心臓、腺胃、精巣および皮下における出血が多発した。これらの出血性変化は、大部分が死亡・瀕死期殺例で発現していた。

その他に認められた変化は、本系統のマウスで自然発生的に認められる所見であり、検体投与群での発現頻度の増加は見られなかった。

病理組織学的検査：全ての対照群および雄 200、雌 600 ppm 群の動物、全ての死亡・瀕死期殺動物を対象に以下の全臓器について病理標本を作製し、鏡検した。また、雄 20 および 100 ppm 群、雌の 20 および 200 ppm 群の心臓(雄のみ)、脾臓、肺、胃、肝臓および腎臓ならびに肉眼的病変部についても検査した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、下顎腺、舌下腺、肝臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節(下顎・腸間膜)、乳腺、骨格筋(大腿筋)、坐骨神経、大腿骨(骨髄を含む)、胸骨(骨髄)、眼球、ハーダー腺、脊髄(頸部、胸部および腰部)および全ての肉眼的病変部

主要な非腫瘍性病変を表 I に、腫瘍性病変の発生を表 II に、各群の腫瘍保有動物数、腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数を表 III に示す。

非腫瘍性病変… 検体投与に起因する変化として雄の 200 および雌の 600 ppm 群において腺胃のびらん、雄の 200 ppm 群において胃腺の拡張、小葉中心性肝細胞肥大および肝細胞壊死、心臓および精巣の出血、雄の 100 ppm 以上の群で脾臓の赤芽球系造血細胞の増数が見られた。

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。

これら以外の病理所見は、対照群に比べ検体投与群で増加が見られず、また本系統の同週齢のマウスでは一般に見られる変化であることから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

腫瘍性病変…… 雄の 200 ppm 群に肺の腺腫／癌、肝臓の血管腫および肝細胞腺腫／癌、および精巣上体の組織球肉腫の発生が見られた。また、雌の 600 ppm 群でも、悪性リンパ腫、肺の腺腫、子宮の内膜間質肉腫、膣の平滑筋腫、乳腺の腺癌および皮膚の基底細胞癌が発生した。雌雄の低・中用量群にも種々の腫瘍性病変が散見された。これらの腫瘍はいずれも、対照群に比べて検体投与群で増加が見られず、またいずれの病変も本系統の同週齢のマウスでは一般に見られる変化であることから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

検体投与に関連した腫瘍発生頻度の増加あるいは腫瘍発生の早期化は見られず、また腫瘍保有動物数、腫瘍総数および良性・悪性腫瘍数に変化は見られなかった。なお、重複腫瘍保有動物数が雄の 200 ppm 群で有意に多かった(対照群 0/50、200 ppm 群 5/50)。これは肝臓の血管腫、精巣上体の組織球肉腫、ハーダー腺の腺腫および胸腔内軟部組織の組織球肉腫の見られた個体に、肺あるいは肝臓の腫瘍が同時に発生していたことによるものであり、自然発生腫瘍の重複発生と考えられた。試験実施施設の背景データ(1/50~8/50)内の発現頻度でもあることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

以上、原体のマウスの混餌法による 78 週間発がん性試験において、雄では 100 ppm 以上の群において全身性出血を伴った瀕死期殺・途中死亡例の発生増加、およびこれらの動物で著しいPTおよびAPTTの延長が見られ、200 ppm 群で腺胃びらん、胃腺の拡張、肝細胞の肥大および壊死、脾臓の赤芽球系造血細胞の増数が認められた。一方、雌では 600 ppm 群で出血傾向による死亡・衰弱例が増加し、78 週時検査でAPTTの有意な延長が見られ、腺胃びらんが見られた。したがって、無毒性量は雄では 20 ppm 群(1.95 mg/kg/day)、雌では 200 ppm 群(19.2 mg/kg/day)と判断された。また、発癌性は認められなかった。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
最終屠殺対象動物(瀕死期殺・死亡動物)	心臓		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		出血		0	0	1	↑9	0	0	0	0	
	下顎リンパ節		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		形質細胞増生		5	3	5	4	1	3	2	1	
	胸腺		検査動物数		8	12	15	20	5	9	9	17
		萎縮		8	7	14	17	2	6	5	7	
		胸腺細胞増生		0	0	0	0	2	0	1	2	
	脾臓		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		萎縮		0	4	4	2	0	0	0	0	
		赤芽球系細胞造血亢進		2	3	9	↑14	2	5	3	10	
		顆粒球系細胞造血亢進		4	3	4	2	0	1	2	2	
	骨髓(大腿骨)		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		赤芽球系細胞造血亢進		0	0	0	0	1	0	0	1	
		顆粒球系細胞造血亢進		7	5	10	11	0	4	3	9	
	骨髓(胸骨)		検査動物数		9	12	15	19	5	10	9	17
		赤芽球系細胞造血亢進		0	0	0	0	1	0	0	1	
		顆粒球系細胞造血亢進		7	5	10	10	0	3	3	8	
	肺		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		肺胞上皮過形成		0	0	0	1	0	0	1	1	
	胃		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		胃腺の拡張		1	1	4	8	0	0	2	1	
		腺胃部びらん		1	1	3	9	1	3	0	4	
		腺胃部粘膜過形成		2	2	1	0	0	0	0	0	
		腺胃部粘膜の限局性壊死		0	1	1	0	0	0	0	0	
	肝臓		検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17
		髓外造血亢進		0	0	0	0	0	0	0	2	
		肝細胞のび漫性脂肪変性		0	0	1	0	0	0	2	0	
		好塩基性小増殖巣		1	0	1	2	0	0	0	0	
		好酸性小増殖巣		1	0	0	0	0	0	0	0	
		肝細胞肥大		0	0	1	2	0	0	0	0	
		小肉芽腫		1	0	1	2	0	1	0	2	
		小葉中心性壊死		0	0	1	5	0	0	2	2	

↑: p<0.05 (Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは78週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)	0	20	100	200	0	20	200	600	
最終屠殺対象動物(瀕死期殺・死亡動物)	腎臓	検査動物数	9	12	15	20	5	10	9	17		
		近位尿細管の好塩基性変化	0	1	0	0	0	0	0	1		
		嚢胞	1	1	0	1	0	0	1	1		
		近位尿細管の空胞変性	4	3	3	5	0	0	0	0		
	膀胱	検査動物数	9	12	15	20	5	10	9	17		
		び漫性出血	3	1	2	1	0	0	0	0		
		限局性出血	1	2	1	1	0	0	0	0		
	精巣	検査動物数	9	12	15	20	-	-	-	-		
		出血	0	0	0	2	-	-	-	-		
	精囊	検査動物数	9	12	15	20	-	-	-	-		
		腔の拡張	2	0	0	1	-	-	-	-		
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	5	10	9	17		
		萎縮	-	-	-	-	0	1	0	2		
		嚢胞	-	-	-	-	1	5	1	6		
	甲状腺	検査動物数	9	12	15	20	5	10	9	17		
		ろ胞の嚢胞状拡張	3	2	2	0	0	1	0	1		
	副腎	検査動物数	9	12	15	20	5	10	9	17		
		皮髄境界部の線維化	0	0	0	0	0	2	0	2		
		皮膜下細胞の増生	3	4	1	2	2	5	4	6		
	皮膚	検査動物数	9	12	15	20	5	10	9	17		
びらん		4	1	5	3	1	1	1	2			

Armitage χ^2 検定で有意差なし

(次項へ続く)

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは78週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
最終屠殺対象動物(78週計画屠殺動物)	心臓		検査動物数		41	38	35	30	45	0	0	33
		出血			0	0	0	2	0	0	0	0
	下顎リンパ節		検査動物数		41	6	3	30	45	7	4	33
		形質細胞増生			15	5	2	↓4	9	5	1	2
		リンパ洞の拡張			6	1	1	1	2	1	1	0
	胸腺		検査動物数		40	2	1	30	44	6	2	33
		萎縮			12	2	1	↓1	8	1	0	2
		胸腺細胞増生			0	0	0	0	10	3	1	13
	脾臓		検査動物数		41	38	35	30	45	13	10	33
		赤芽球系細胞造血亢進			9	8	10	13	10	3	1	6
		顆粒球系細胞造血亢進			10	6	3	0	8	7	1	2
	骨髓(大腿骨)		検査動物数		41	0	0	30	45	0	0	33
		赤芽球系細胞造血亢進			1	0	0	3	10	0	0	0
		顆粒球系細胞造血亢進			15	0	0	↓3	8	0	0	4
	骨髓(胸骨)		検査動物数		41	0	0	30	45	0	0	33
		赤芽球系細胞造血亢進			1	0	0	4	0	0	0	0
		顆粒球系細胞造血亢進			16	0	0	↓4	14	0	0	4
	肺		検査動物数		41	38	35	30	45	40	41	33
		肺胞上皮過形成			9	4	3	3	7	2	3	5
	胃		検査動物数		41	38	35	30	45	40	41	33
		胃腺の拡張			1	0	0	4	2	0	3	2
		腺胃部びらん			0	1	0	0	1	0	0	↑5
		腺胃部粘膜過形成			9	8	5	4	0	↑4	1	0
		胃腺部粘膜の限局性壊死			5	3	2	1	5	0	3	1
	肝臓		検査動物数		41	38	35	30	45	40	41	33
		髓外造血亢進			0	1	0	0	0	0	1	0
		肝細胞のびまん性脂肪変性			1	2	2	0	11	5	13	11
		好塩基性小増殖巣			2	0	4	3	1	0	4	0
		明細胞性小増殖巣			1	0	2	1	0	0	0	0
		好酸性小増殖巣			2	1	2	0	0	0	2	0
混合性小増殖巣				3	2	0	3	0	0	0	0	
空胞性小増殖巣				0	0	0	1	0	1	0	1	
肝細胞肥大				0	0	1	↑12	0	0	0	1	
小肉芽腫				13	8	9	16	20	8	12	11	

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは78週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)	0	20	100	200	0	20	200	600	
最終屠殺対象動物(78週計画屠殺動物)	腎臓	検査動物数	41	38	35	30	45	40	41	33		
		近位尿細管の好塩基性変化	4	2	8	2	2	0	1	0		
		嚢胞	8	8	6	2	6	2	4	6		
		近位尿細管の空胞変性	0	1	1	0	0	0	0	0		
	精囊	検査動物数	41	1	9	30	-	-	-	-		
		腔の拡張	1	1	9	2	-	-	-	-		
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	45	19	18	33		
		萎縮	-	-	-	-	5	2	0	6		
		嚢胞	-	-	-	-	13	15	12	10		
	甲状腺	検査動物数	41	0	0	30	45	0	0	33		
		ろ胞の嚢胞状拡張	6	0	0	3	3	0	0	3		
	副腎	検査動物数	41	3	0	30	45	0	0	33		
		皮髄境界部の線維化	0	0	0	0	15	0	0	10		
		被膜下細胞の増生	13	0	0	16	26	0	0	↑27		
	皮膚	検査動物数	41	5	4	30	45	7	2	33		
びらん		11	5	3	↓1	7	5	2	2			

↑ ↓: p<0.05(Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

申請者注 原報では、非腫瘍性病変について瀕死期殺・死亡動物あるいは78週計画屠殺動物ごとの集計を行っていない。本表は原報を基に申請者が作成(発現数の集計および統計学的解析)したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

臓器	変化	性別 用量(ppm)	雄				雌			
			0	20	100	200	0	20	200	600
心臓		検査動物数	50	50	50	50	50	10	9	50
	出血		0	0	1	↑11	0	0	0	0
下顎リンパ節		検査動物数	50	18	18	50	50	17	13	50
	形質細胞増生		20	8	7	8	10	8	3	3
	リンパ洞の拡張		9	2	1	↓1	2	1	1	0
胸腺		検査動物数	48	14	16	50	49	15	11	50
	萎縮		20	9	15	18	10	7	5	9
	胸腺細胞増生		0	0	0	0	12	3	2	15
脾臓		検査動物数	50	50	50	50	50	23	19	50
	萎縮		0	↑4	↑4	2	0	0	0	0
	赤芽球系細胞造血亢進		11	11	↑19	↑27	12	8	4	16
	顆粒球系細胞造血亢進		14	9	7	↓2	8	8	3	4
骨髄 (大腿骨)		検査動物数	50	12	15	50	50	10	9	50
	赤芽球系細胞造血亢進		1	0	0	3	1	0	0	1
	顆粒球系細胞造血亢進		22	5	10	14	14	4	3	13
骨髄 (胸骨)		検査動物数	50	12	15	49	50	10	9	50
	赤芽球系細胞造血亢進		1	0	0	4	1	0	0	1
	顆粒球系細胞造血亢進		23	5	10	14	14	3	3	12
肺		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺胞上皮過形成		9	4	3	4	7	2	4	6
胃		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	胃腺の拡張		2	1	4	↑12	2	0	5	3
	腺胃部びらん		1	2	3	↑9	2	3	0	↑9
	腺胃部粘膜過形成		11	10	6	4	0	↑4	1	0
	腺胃部粘膜の限局性壊死		5	4	3	1	5	0	3	1
肝臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	髓外造血亢進		0	1	0	0	0	0	1	2
	肝細胞のびまん性脂肪変性		1	2	3	0	11	5	15	11
	好塩基性小増殖巣		3	0	5	5	1	0	4	0
	明細胞性小増殖巣		1	0	2	1	0	0	0	0
	好酸性小増殖巣		3	1	2	0	0	0	2	0
	混合性小増殖巣		3	2	0	3	0	0	0	0
	空胞性小増殖巣		0	0	0	1	0	1	0	1
	肝細胞肥大		0	0	2	↑14	0	0	0	1
	小肉芽腫		14	8	10	18	20	9	12	13
小葉中心性壊死		0	0	1	↑5	0	0	2	2	

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 (Armitage χ^2 検定)

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I: 非腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)	0	20	100	200	0	20	200	600	
最終屠殺対象動物(全動物)	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		近位尿管の好塩基性変化	4	3	8	2	2	0	1	1		
		嚢胞	9	9	6	3	6	2	5	7		
		近位尿管の空胞変性	4	4	4	5	0	0	0	0		
	膀胱	検査動物数	50	13	15	50	50	10	9	50		
		び慢性出血	3	1	2	1	0	0	0	0		
		限局性出血	1	2	1	1	0	0	0	0		
	精巣	検査動物数	50	15	16	50	-	-	-	-		
		出血	0	0	0	2	-	-	-	-		
	精囊	検査動物数	50	13	24	50	-	-	-	-		
		腔の拡張	3	1	9	3	-	-	-	-		
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	50	29	27	50		
		萎縮	-	-	-	-	5	3	0	8		
		嚢胞	-	-	-	-	14	20	13	16		
	甲状腺	検査動物数	50	12	15	50	50	10	9	50		
		ろ胞の嚢胞状拡張	9	2	2	3	3	1	0	4		
	副腎	検査動物数	50	15	15	50	50	10	9	50		
		皮髄境界部の線維化	0	0	0	0	15	2	0	12		
		皮膜下細胞の増生	16	4	1	18	28	5	4	33		
	皮膚	検査動物数	50	17	19	50	50	17	11	50		
びらん		15	6	8	4 ^a	8	6	3	4			

Armitage χ^2 検定で有意差なし

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。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
最終屠殺対象動物(瀕死期殺・死亡動物)	造血器系	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
		悪性リンパ腫(M)		1	4	0	0	2	3	3	6	
		骨髄球性白血病(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
	肺	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
		腺癌(M)		0	0	1	2	0	0	0	0	
		腺腫(B)		0	1	0	1	0	0	0	0	
	肝臓	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
		血管腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
		肝細胞腺腫(B)		1	0	1	5	0	0	0	0	
		肝細胞癌(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣上体	検査動物数		9	12	15	20	-	-	-	-	
		組織球肉腫(M)		0	0	0	1	-	-	-	-	
	子宮	検査動物数		-	-	-	-	5	10	9	17	
		内膜間質肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	0	1	
		血管腫(B)		-	-	-	-	0	1	1	0	
		組織球肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	0	0	
		平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	0	0	
	皮膚	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
		基底細胞癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	2	
	皮下	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
		悪性血管周皮腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
		悪性線維性組織球腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
		悪性神経鞘腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
	ハート腺	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
		腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
	胸腔	検査動物数		9	12	15	20	5	10	9	17	
組織球肉腫(M)			0	0	0	1	0	0	0	0		

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
最終層殺対象動物(78週計画殺動物)	脾臓		検査動物数		41	38	35	30	45	13	10	33
		組織球肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器系		検査動物数		41	0	1	30	45	1	3	33
		悪性リンパ腫(M)		0	0	1	0	1	1	2	0	0
		肥満細胞腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺		検査動物数		41	38	35	30	45	40	41	33
		腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	2	0
		腺腫(B)		1	4	3	2	3	5	2	2	2
	肝臓		検査動物数		41	38	35	30	45	40	41	33
		肝細胞腺腫(B)		8	4	6	6	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)		2	1	2	2	0	0	0	0	0
	卵巣		検査動物数		-	-	-	-	45	19	18	33
		腺腫(B)		-	-	-	-	0	2	0	0	0
	子宮		検査動物数		-	-	-	-	45	6	2	33
		内膜間質肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	0	0	0
		平滑筋腫(B)		-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	1	0	0	0	0
	膣		検査動物数		-	-	-	-	45	0	0	33
		平滑筋腫(B)		-	-	-	-	0	0	0	0	1
	乳腺		検査動物数		15	0	0	10	45	0	1	33
		腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	1
	脳		検査動物数		41	1	0	30	45	0	0	33
		髄膜腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚		検査動物数		41	5	4	30	45	7	2	33
		基底細胞癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	2	0	0
	尾		検査動物数		1	1	2	1	2	1	1	1
		組織球肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0
神経鞘腫(B)			0	0	0	0	2	0	0	0	0	
皮下		検査動物数		41	2	1	30	45	0	0	33	
	横紋筋肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	
骨		検査動物数		0	1	2	0	1	0	0	0	
	骨肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	
ハーダー腺		検査動物数		41	9	8	30	45	2	6	33	
	腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

臓器	変化	性別 用量(ppm)	雄				雌			
			0	20	100	200	0	20	200	600
脾臓		検査動物数	50	50	50	50	50	23	19	50
	組織球肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0
造血器系		検査動物数	50	12	16	50	50	11	12	50
	悪性リンパ腫(M)		1	4	1	0	3	4	5	6
	肥満細胞腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄球性白血病(M)		0	0	0	0	1	0	0	0
肺		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺癌(M)		0	0	1	3	0	0	2	0
	腺腫(B)		1	5	3	3	3	5	2	2
肝臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	血管腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)		9	4	7	11	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)		3	1	2	2	0	0	0	0
	組織球肉腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0
精巣上体		検査動物数	50	12	15	49	-	-	-	-
	組織球肉腫(M)		0	0	0	1	-	-	-	-
卵巣		検査動物数	-	-	-	-	50	29	27	50
	腺腫(B)		-	-	-	-	0	2	0	0
子宮		検査動物数	-	-	-	-	50	16	11	50
	内膜間質肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	0	1
	血管腫(B)		-	-	-	-	0	1	1	0
	組織球肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	0	0
	平滑筋腫(B)		-	-	-	-	1	0	0	0
	平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	1	1	0	0
膣		検査動物数	-	-	-	-	50	10	9	50
	平滑筋腫(B)		-	-	-	-	0	0	0	1
乳腺		検査動物数	21	6	5	17	50	10	10	50
	腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	1	1
脳		検査動物数	50	13	15	50	50	10	9	50
	髄膜腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚		検査動物数	50	17	19	50	50	17	11	50
	基底細胞癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	3
	扁平上皮癌(M)		0	0	0	0	0	2	0	0

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

(次項へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 II: 腫瘍性病変発生頻度(続き)

	臓器	変化	性別		雄				雌			
			用量(ppm)		0	20	100	200	0	20	200	600
最終屠殺対象動物(全動物)	尾	検査動物数		1	1	2	1	2	1	1	1	
		組織球肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
		神経鞘腫(B)		0	0	0	0	2	0	0	0	
	皮下	検査動物数		50	14	16	50	50	10	9	50	
		横紋筋肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
		悪性血管周皮腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
		脂肪肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
		悪性線維性組織球肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
		神経鞘腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
	骨	検査動物数		1	1	2	1	1	0	0	0	
		骨肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
	ハーダー腺	検査動物数		50	21	23	50	50	12	15	50	
		腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	1	0	
	胸腔	検査動物数		50	12	15	50	50	10	9	50	
		組織球肉腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍
Fisher 直接確率法で有意差なし。

表 III: 腫瘍総数および腫瘍保有動物数

	性別	用量(ppm)	雄				雌			
			0	20	100	200	0	20	200	600
最終屠殺対象動物(全動物)	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	(1) 良性腫瘍	腫瘍総数	10	10	10	16	6	8	4	3
		腫瘍保有動物数	10	10	10	13	6	8	3	3
	(2) 悪性腫瘍	腫瘍総数	4	6	5	7	7	11	11	12
		腫瘍保有動物数	4	6	5	6	7	11	10	12
	(3) 総原発腫瘍 ((1)+(2))	腫瘍総数	14	16	15	23	13	19	15	15
		腫瘍保有動物数	14	14	14	17	13	19	13	15
	(4) 重複腫瘍保有動物数		0	2	1	↑5	0	0	2	0
	(5) 転移腫瘍保有動物数		1	0	1	2	1	3	1	1

↑: p<0.05 (Fisher 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。

(12) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖試験

(資料 T-15)

試験機関：Huntingdon Life Sciences 社

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、1 群雌雄各 32 匹

F₀ 世代投与開始時 6 週齢 (体重 雄 152~234 g、雌 122~179g)

試験期間：F₀ 世代—投与開始時から F₁ 児離乳後まで 19~21 週間投与

F₁ 世代—離乳時から F₂ 児離乳後まで 28~29 週間投与

(全投与期間：1995 年 11 月 14 日~1996 年 9 月 27 日)

試験方法：検体を 0、10、30 および 100 ppm の濃度で飼料中に混入させ、連続的に摂取させた。

尚、検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

性別			雄			雌		
投与群 (ppm)			10	30	100	10	30	100
平均検体 摂取量 (mg/kg/day)	F ₀ 世代	交配前 10 週間	0.7	2.1	7.2	0.8	2.6	8.3
		交配後 8 週間	0.5	1.4	4.6	-	-	-
		妊娠期間	-	-	-	0.80	2.44	7.88
		哺育期間	-	-	-	1.57	4.77	16.22
	F ₁ 世代	交配前 10 週間	0.9	2.7	9.1	0.9	2.9	9.7
		交配後 8 週間	0.4	1.3	4.2	-	-	-
		妊娠期間	-	-	-	0.80	2.47	8.56
		哺育期間	-	-	-	1.46	4.45	13.62

試験方法および検査項目：概要を次々頁の表 I にまとめた。

一般状態および死亡率；全投与期間を通じて、全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認；雌雄を 1 対 1 で同居させ、膣栓、膣垢標本中の精子の存在または妊娠により交尾を確認した。この日を妊娠 0 日とした。また、妊娠の有無は、出産または子宮内の着床痕の有無で最終的に確認した。

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。

繁殖性に関する指標； 交配、妊娠、出産および離乳までの観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾所要日数： 同居開始日から交尾が確認された日までの期間

妊娠期間(日数)： 交尾成立日から児が最初に観察された日までの期間

$$\text{着床胚死亡率(\%)} = \frac{\text{着床数} - \text{出産児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

$$\text{出生時死亡率(\%)} = \frac{\text{出産児数} - \text{出産生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{生後4日累積死亡率(\%)} \\ (\text{児数調整前}) = \frac{\text{出産児数} - \text{児数調整前の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{生後4日以降の} \\ \text{累積死亡率(\%)} = \frac{\text{児数調整後の生後X日の} \\ \text{生存児数} - \text{生後X日の} \\ \text{生存児数}}{\text{児数調整後の生存児数}} \times 100$$

膣垢検査； 交配前 21 日間および交配期間中毎日検査した。

反射反応性； 全同腹児を対象として、下記の指標の達成日を検査した。

正向反射、驚愕反射、自由落下反射、瞳孔反射

生後形態分化； F₁ 世代として選抜した全動物を対象に下記指標の発現日を検査した。

陰茎亀頭包皮分泌腺開裂、膣開口

病理学的検査； F₀ および F₁ 世代の全動物の剖検を実施した。また、全親動物および各腹から雌雄各 1 匹の離乳児について以下の臓器重量(絶対重量)を測定した。

親動物—下垂体、精巢、精巢上体、前立腺、卵巣、子宮

児動物—精巢+精巢上体、卵巣

上記の臓器重量を測定した動物を対象として以下の組織を固定・保存した。病理組織学的検査は、親動物の対照群と 100 ppm 群の下記識別(*)組織を対象として検査した。また、10 および 30 ppm 群の卵巣も検査した。

脳、*下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、
肝臓、脾臓、副腎、膵臓、*精巢、*精巢上体、*前立腺、*精囊、
*卵巣、*子宮、*膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、
腎臓、膀胱、リンパ節、乳腺、骨格筋、坐骨神経、骨・骨髄、頭蓋、眼球、脊髄、*肉眼的病変部

試験結果； 親動物の検査成績を表 II に、児動物の検査成績を表 III に示す。

表 I. 方法および検査項目の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F ₀	生育(10週)	交配: ♂♀1対1同居 交尾確認日(妊娠0日)	体重および摂餌量(週1回) 飲水量(生育期間の前後2週間) 臍垢検査(交配前2週間毎日)
	交配(20日)		交尾状況の観察
	妊娠(3週)		【母動物】 体重: 妊娠0、3、7、10、14、17、20日 摂餌量: 妊娠1~3、4~7、8~10、11~14、 15~17、18~20日の各期間
	出産		【雄動物】 体重および摂餌量(剖検まで週1回)
	哺育(3週)		出産状況の観察: 生存および死産児数、性別、 外表観察、同腹児体重
F ₁	離乳(生後21日)	(分娩確認日=哺育0日)	
	生育(10週)	児数調整: 生後4日に同腹児数を♂♀各 4匹に調整した (可能な限り)	【母動物】 体重: 哺育0、1、7、14、21日 摂餌量: 哺育1~6、7~13、14~20日の各期間 【同腹児】 体重: 生後0、4、8、12、16、21、28日 反射反応性検査 児数調整時の余剰児: 剖検
	交配(20日)	継代選抜(生後21日): 各群♂♀28匹を選抜(可能な限り各腹より ♂♀各1匹を選抜)	F ₀ ♂♀親動物: 剖検・臓器重量 ⇒病理組織検査
	妊娠(3週)	(F ₀ 世代に準ずる)	余剰児— 各腹♂♀各1匹: 剖検・臓器重量 ⇒組織固定・保存 その他の余剰児: 剖検
	哺育(3週)		生後形態分化検査(継代選抜児)
離乳(生後21日)		(F ₀ 世代に準ずる)	(F ₀ 世代に準ずる)
			(F ₁ 世代に準ずる。但し、F ₂ 離乳児は剖検のみ)

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 II. 親動物の検査成績

世代		親:F ₀				親:F ₁					
投与群(ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100		
動物数	♂	32	32	32	32	28	28	28	28		
	♀	32	32	32	32	28	28	28	28		
一般状態		N	N	N	N	N	N	N	眼出血 (死亡例)		
死亡数		0	♂1, ♀1	♀2	♀3	♂1, ♀1	0	0	♂2, ♀1		
体重変化	交配前投与 10 週 投与終了時 (g)	♂	569 701	575 708	566 700	563 694	546 797	560 810	558 819	554 804	
		♀	299 449.4 352.1 349.0 359.7 376.5 364.3	300 454.8 352.8 350.8 361.9 379.7 373.7	307 466.5 358.7 355.0 365.6 388.4 376.6	297 450.5 341.0 338.3 350.2 369.3 359.6	316 475.5 378.7 373.3 383.5 399.7 391.3	300 451.6 359.8 354.6 365.3 377.9 371.2	311 444.9 359.8 356.0 362.0 378.4 370.1	309 465.3 372.5 363.6 375.1 389.8 384.3	
	摂餌量	交配前投与 10 週 投与終了時 (g/匹/週)	♂	196 204	206 201	194 202	197 200	213 204	228 203	225 210	224 204
			♀	137 32 40	134 32 43	143 33 43	132 31 42	151 34 40	140 32 39	149 31 37	145 35 37
		妊娠 18~20 日 哺育 1~6 日 (g/匹/日)									
	交尾成立雌数		32	32	32	32	28	28	27	27	
	妊娠動物数		30	30	30	31	27	27	21	25	
	交尾所要日数 (雌数)										
1~5 日		29	30	29	30	26	27	21	25		
6~10 日		1	0	0	0	1	0	0	0		
16~20 日		0	0	1	1	0	0	0	0		
交配時の 膣垢像 (雌数)	精子	31	31	32	32	27	28	26	26		
	角化細胞	1	0	0	0	1	0	1	1		
	白血球	0	1	0	0	0	0	0	0		
妊娠期間 (雌数)	21 日	9	11	8	11	2	7	1	1		
	22 日	18	16	19	16	22	15	18	21		
	23 日	3	2	2	4	2	4	2	2		
	24 日	0	0	0	0	0	1	0	0		
着床数		14.9	14.9	16.0	16.0	13.9	13.5	13.3	14.4		
着床胚死亡率(%)		6.4	7.1	9.0	6.6	6.3	1.2	5.4	2.3		
病理学的検査	臓器重量:卵巣(mg)	112.7	117.6	117.6	116.0	95.1	92.3	83.8	82.1		
	肉眼的病理検査(A) 無黄体	0/32	0/32	0/30	0/29	1/27	2/28	1/28	5/27		
	病理組織学的検査(B) 無黄体	0/32	0/2	0/2	0/29	1/27	1/28	4/28	↑ 9/27		
	黄体数の減少	2/32	0/2	1/2	0/29	4/27	3/28	4/28	3/27		
	AとBの総合判定 無黄体	-	-	-	-	0/27	1/28	1/28	↑ 5/27		

N:検体に起因する変化なし

↑:p<0.05, ↑↑:p<0.01 (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。

表 III. 児動物の検査成績

世代		児:F ₁				児:F ₂			
投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
腹(母動物)数		30	30	29	31	26	27	21	24
一般状態の変化	検査児数	419	420	456	457	362	360	266	334
肉眼的病理所見	死亡・紛失	28	84	102	72	76	53	29	144
	出血・挫傷	3	0	0	21	0	4	4	39
	眼異常	1	0	0	16	1	0	0	24
	蒼白	4	12	11	34	4	9	8	96
出産児数		14.0	14.0	15.2	14.7	13.4	13.3	12.7	14.0
出生時死亡率(%)		3.1	1.9	3.5	1.6	1.0	2.3	1.3	2.2
離乳までの全児死亡(腹数)		0	3	2	2	2	2	0	7
検査腹数(全児死亡のみられた腹をのぞく)		30	27	27	29	24	25	21	17
生存児数	生後0日	13.7	13.4	14.9	14.3	13.7	13.6	12.5	14.2
	生後4日(児数調整前)	13.2	12.9	13.4	13.7	12.5	12.8	11.5	12.4
	生後4日(児数調整後)	7.7	7.6	7.8	7.9	7.8	7.9	7.8	8.0
	生後8日	7.6	7.3	7.5	7.6	7.3	7.1	7.6	7.4
	生後12日	7.5	7.2	7.5	7.5	7.2	7.0	7.6	7.2
	生後16日	7.5	7.1	7.4	7.3	7.2	7.0	7.5	6.9
	生後21日(離乳時)	7.5	7.1	7.4	7.3	7.2	7.0	7.5	6.8
累積死亡率	生後0~4日(児数調整前)	6.0	6.5	12.8	6.1	9.0	5.8	8.8	15.0
	生後4(児数調整後)~8日	0.8	4.9	4.2	3.0	5.9	9.5	1.8	7.4
	生後4(")~12日	1.7	5.4	4.2	4.7	7.5	11.0	2.4	9.6
	生後4(")~16日	1.7	6.3	4.6	↑7.8	7.5	11.0	3.0	14.0
	生後4(")~21日	2.1	6.8	4.6	7.8	7.5	11.0	3.0	14.7
体重	生後0日	6.4	6.4	5.9	6.2	6.4	6.3	6.3	↓6.1
	生後4日(児数調整前)	9.0	8.5	7.9	8.7	8.8	8.2	8.5	↓7.4
	生後4日(児数調整後)	9.1	8.5	8.0	8.8	8.8	8.2	8.5	↓7.5
	生後8日	16.9	15.9	14.8	15.9	15.7	14.7	15.2	↓12.9
	生後12日	26.9	25.4	24.2	25.6	24.8	23.5	24.2	↓21.1
	生後16日	37.1	35.9	34.6	36.0	35.6	33.6	34.1	↓31.1
生後21日(離乳時)	52.5	51.3	49.6	49.7	51.0	48.2	49.1	↓44.6	
性比	出生時	51.7	53.9	53.3	49.4	45.6	49.5	57.5	48.4
	生後21日(離乳時) (雄%)	52.7	50.0	52.5	50.2	50.5	48.6	57.1	49.9
反射反応性	正向反射	24.9	25.0	25.3	24.9	25.2	25.5	25.4	25.5
	驚愕反射	35.4	35.4	35.9	35.4	35.7	35.9	35.9	↑36.2
	自由落下反射 (達成日)	37.9	38.1	38.2	38.0	38.5	38.6	38.7	↑39.0
	瞳孔反射 (生後20日達成率%)	100	100	100	100	100	100	100	100
生後形態	陰茎龜頭包皮分泌腺開裂 (発現日)	46.8	46.3	46.0	45.8	-	-	-	-
	臍開口 (発現日)	32.9	34.1	33.7	34.0	-	-	-	-
臓器重量(離乳児)		N	N	N	N	-	-	-	-
肉眼的病理検査(離乳児)		N	N	N	N	N	N	N	N

N: 検体に起因する変化なし

-: 検査非実施

↑: p<0.05 (Fisherの直接確率法)

↑↓: p<0.05、↓: p<0.01 (Shirleyの検定)

<親動物に対する影響>

F₀世代では、雌雄とも一般状態、体重、摂餌量および繁殖機能に関して、検体投与による影響は見られなかった。各群で死亡例が散見されたが、いずれも検体投与とは関連のないものであった。

F₁世代では検体投与に起因する変化として、100 ppm 群の雌雄各1例で眼異常がみられ、これらの動物は死亡した。剖検の結果、出血性変化が見られた。

その他の死亡例は、一般状態観察および剖検所見から、検体投与とは関連の無い偶発死と考えられた。

F₁雌の病理学的検査の結果、100 ppm 群で無黄体の発生頻度が高値を示し、同群では卵巢重量のわずかな低値が見られた。肉眼および組織所見を合わせて判断した結果、無黄体は100 ppm 群で5/27例(19%)であった。F₁雌は剖検時に31~32週齢に達していた。一般的にこのような加齢ラットでは、卵巢の周期性活動の低下に伴い無黄体や黄体数の減少が低頻度ながらしばしば見られ、生殖機能の老化を示唆している。100 ppm 群の発生頻度(19%)は、この試験施設における同系統ラットの背景値(0~15%;26週間毒性試験 5試験分の背景データ)をおおきく上回る変化ではないことから、おそらく偶発的であり、検体投与に起因しない変化と考えられた。

その他、検体投与に起因する変化は見られなかった。

<児動物に対する影響>

F₁およびF₂児動物における検体投与に起因する変化として、100ppm 群で哺育期間の初期に出血に関連する一般状態変化および剖検所見(出血/挫傷と蒼白、およびこれら変化に関連した眼異常)が見られた。また、これに関連して100 ppm 群のF₂児動物では、全児死亡が7腹に見られ、全児死亡の見られなかった腹でも生存率の低下および低体重が見られた。これらの変化は他の投与群では見られなかった。

一方、F₂児の反射反応性検査の結果、100 ppm 群で驚愕反射および自由落下反射の平均達成日に遅延が見られた。この時期の100 ppm 群のF₂児には低体重が見られることから、これらの遅延は軽度な発育遅延を反映した変化と考えられた。驚愕反射および自由落下反射の達成日に関しては、100 ppm 群の変動範囲(驚愕反射:34.9~37.3日, 自由落下反射:36.0~40.8日)はおおむね、対照群の変動範囲(驚愕反射:34.5~38.5日, 自由落下反射:37.0~41.8日)内である。したがって、100 ppm 群のF₂児で見られた反射反応性の遅延は、軽度な発育遅延による2次的な変化であり、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

その他、いずれの投与群においても検体投与に起因する変化は見られなかった。

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。

以上、インダノファン原体を2世代にわたってラットに混餌法により投与した場合、100 ppm 投与により F₁ 親動物で出血に関連する一般状態の変化および死亡が見られた。また、児動物においても、同投与量で出血に関連する一般状態の変化、死亡、低体重が見られた。しかし、繁殖機能に対しては何らの影響も見られなかった。したがって、一般毒性に関する無毒性量は親動物および児動物とも 30 ppm (F₀: 雄 2.1 mg/kg/day、雌 2.6 mg/kg/day; F₁: 雄 2.7 mg/kg/day、雌 2.9 mg/kg/day) と判断された。また、繁殖機能については、最高投与量の 100 ppm でも影響はなかった。

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。

2) ラットにおける繁殖補完試験(血液凝固に対する影響)

(資料 T-16)

試験機関：三菱化学

報告書作成年：1997年

試験目的：Huntingdon Life Sciences 社(以下、HLS 社)で実施されたラットの繁殖試験(資料 T-15)に対して、血液凝固系への影響の検索を補完する目的で本試験を実施した。

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、1 群雌各 40 匹(交尾確認雌)

F₀ 世代投与開始時 14~16 週齢(体重 254~353 g)

試験期間および群構成：

全投与期間;1995年11月14日(F₀ 妊娠 0 日)~1996年2月19日(F₁ 生後 10 週)

	1 群当りの動物数	投与期間等
F ₀ : 帝王切開動物	10	妊娠 0 日から妊娠 20 日まで投与。
F ₀ : 自然分娩動物	30	妊娠 0 日から投与を開始し、哺育 1、2、3 週に各々 10 匹から採血後屠殺。
F ₁ : 離乳後動物	27~30	離乳(生後 21 日)後投与を開始し、生後 4、6、10 週に各々約 10 匹から採血後屠殺。

試験方法：検体を 0、10、20 および 100 ppm の濃度で飼料に混入させ、自由に摂取させた。検体を混入した飼料は 1 カ月に 1 回調製した。

交配は雌雄を 1 対 1 で同居させることにより行い、膣栓または膣垢中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量を次表に示す。

性別			雄			雌		
投与群(ppm)			10	20	100	10	20	100
平均検体 摂取量 (mg/kg/day)	F ₀ 世代	妊娠期間	-	-	-	0.831	1.65	7.97
		哺育期間	-	-	-	1.596	3.193	15.99
	F ₁ 世代	離乳後 7 週間	0.920	1.87	9.05	1.13	2.19	10.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方法および検査項目： 概要を表 I にまとめた。

一般状態および死亡率； 全投与期間を通じて、全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

特に、母動物および児動物の分娩時およびその後の哺育期間について出血および出血関連性変化の有無を観察した。

繁殖性に関する指標； 妊娠、出産および離乳までの観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{着床前胚死亡率(\%)} = [(\text{黄体数} - \text{着床数}) \div \text{黄体数}] \times 100$$

$$\text{着床後胚死亡率(\%)} = [\text{死亡胚数(早期+後期)} \div \text{着床数}] \times 100$$

$$\text{総胚死亡率(\%)} = [(\text{黄体数} - \text{着床数}) + \text{死亡胚数(早期+後期)}] \div \text{黄体数} \times 100$$

$$\text{妊 娠 期 間(日)} = \text{交尾成立から分娩完了までの日数}$$

$$\text{出 産 率(\%)} = (\text{生存児出産雌数} \div \text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{出 生 率(\%)} = (\text{出生児数} \div \text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{出生児生存率(\%)} = (\text{出生児数} \div \text{出産児数}) \times 100$$

$$\text{生後 4 日生存率(\%)} = (\text{児数調整前生児数} \div \text{出生児数}) \times 100$$

$$\text{生後 21 日生存率(\%)} = (\text{生後 21 日生児数} \div \text{児数調整後生児数}) \times 100$$

血液凝固系の検査； 母動物では、妊娠 20 日、哺育 1 週(7~9 日)、2 週(11~13 日)、3 週(21~23 日)の各検査時期に各群約 10 匹を対象として、後大静脈より採血した。児動物では、生後 1 週、2 週、3 週に母動物の採血後、その同腹児雌雄各 1 匹の心臓(生後 1 週のみ)または後大静脈より採血した。また、離乳後は生後 4、6 および 10 週に後大静脈より採血した。なお、児動物の生後 1 週では採血量が少ないため、同腹同性 2 匹の血液をプールし、測定した。その他の測定時点では各個体毎に測定した。これらの血液から得られたクエン酸 Na 血漿を用いて以下の項目を測定した。

プロトロンビン時間(PT)

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

試験結果： 母動物および児動物の PT および APTT の検査成績を表 II に、帝王切開時検査を含め妊娠期間および哺育期間の母動物の成績を表 III に、出生から離乳を経て生後 10 週までの児動物の成績を表 IV に示す。

表 I. 方法および検査項目の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F ₀	妊娠(3週) [40匹/群]		【母動物】 体重 : 妊娠 0、6、15、20 日 摂餌量: 妊娠 6~7、15~16 日の各期間
	妊娠 20 日 [10 匹/群]	帝王切開 ★母動物の採血 →	【母動物・胎児】 母動物の PT、APTT 測定 帝王切開時検査: 黄体数、着床数、生存胎児数、 生存胎児の外表観察、 胎児体重 母動物の剖検
	出産 [30 匹/群]	(分娩完了日: 哺育 0 日)	【母動物・出産児】 分娩状況の観察: 生存および死亡児数 性別、外表観察、児体重
	哺育(3週)	★母動物および児動物の採血: 哺育 1、2、3 週 → 児数調整: 生後 4 日に同腹児数をみよ各 4 匹に調整(可能な限り)	【母動物・同腹児】 PT、APTT 測定 【母動物】 体重 : 哺育 0、4、7、14、21 日 摂餌量: 哺育 0~4、4~7、7~14、14~21 日 の各期間 剖検(採血後) 【同腹児】 体重 : 生後 0、4、7、14、21 日 剖検 : 途中死亡児、採血した児
F ₁	哺育 21 日 (生後 3 週) 生育(7 週)	離乳 ★採血: 生後 4、6、10 週 →	【離乳児】 体重および摂餌量: 週 1 回 PT、APTT 測定 剖検(採血後)

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 II. 母動物および児動物の PT および APTT の検査成績

投与群 (ppm)		F ₀ 母動物			F ₁ 児動物:雄			F ₁ 児動物:雌		
		10	20	100	10	20	100	10	20	100
PT	妊娠 20 日 (帝切時)	99	96	↓92	-	-	-	-	-	-
	哺育 (生後) 1 週	103	100	↓92	100	103	↑234	98	98	↑206
	哺育 (生後) 2 週	98	96	97	99	102	↑135	97	99	↑133
	哺育 (生後) 3 週 (離乳時)	99	102	101	102	103	104	103	104	109
	生後 4 週	-	-	-	96	97	97	101	102	100
	生後 6 週	-	-	-	100	100	99	98	98	98
	生後 10 週	-	-	-	102	102	98	100	99	100
APTT	妊娠 20 日 (帝切時)	100	103	103	-	-	-	-	-	-
	哺育 (生後) 1 週	97	100	101	92	88	↑265	97	92	↑267
	哺育 (生後) 2 週	99	99	101	98	105	↑219	97	98	↑196
	哺育 (生後) 3 週 (離乳時)	102	102	98	101	98	↑130	104	100	↑139
	生後 4 週	-	-	-	98	95	↑116	100	96	106
	生後 6 週	-	-	-	99	99	102	98	100	100
	生後 10 週	-	-	-	100	99	102	100	99	100

各検査時期における各群の検査動物数は約 10 匹である (但し、児動物の生後 1 週には各腹雌雄各々 2 匹の血液を混合し、1 検体として測定した)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値 (%)

-: データなし

↑ ↓: $p < 0.05$, ↑ ↓: $p < 0.01$ (多重比較検定)

表 III. 妊娠期間および哺育期間の母動物の成績

世代		F ₀ 母動物				
投与群 (ppm)		0	10	20	100	
投与開始時の交尾確認雌数		40	40	40	40	
非妊娠動物数		0	2	2	1	
妊娠動物数		40	38	38	39	
帝王切開動物数		10	9	9	10	
自然分娩動物数		30 ^{a)}	29 ^{a)}	29 ^{a)}	29	
母動物の一般状態		N	N	N	N	
母動物の死亡数		0	0	0	1	
帝王切開動物	子宮内所見	黄体数	16.9	16.4	16.2	17.4
		着床数	16.0	15.3	15.0	14.0
		生存胎児数	15.7	15.1	14.7	13.0
		着床前胚死亡率(%)	5.14	7.08	7.21	21.79
		着床後胚死亡率(%)	1.83	1.44	2.28	10.36
		総胚死亡率(%)	6.78	8.37	9.34	27.14
	生存胎児体重(g) ^{b)}	3.86	3.90	4.10	4.06	
	生存胎児の外表異常	N	N	N	N	
	母動物の肉眼的病理所見	N	N	N	N	
帝王切開動物 & c) 自然分娩動物	体重	妊娠 20 日	456.3	456.9	458.3	453.1
		哺育 0 日(分娩時)	355.9	352.0	350.4	350.7
		哺育 4 日	357.3	350.3	346.1	344.4
		哺育 7 日	356.4	359.0	351.3	348.8
		哺育 14 日	378.1	381.0	369.8	371.8
		哺育 21 日 (g)	353.6	342.6	347.7	341.3
	摂餌量	妊娠 15~16 日	24.50	29.06	29.81	28.31
		哺育 0~4 日	29.7	27.7	26.4	26.0
		哺育 4~7 日	45.4	45.1	43.1	↓ 40.5
		哺育 7~14 日 (g/匹/day)	58.8	59.9	58.1	53.0
c) 自然分娩動物	妊娠期間(日)	22.0	22.1	22.1	22.1	
	着床痕数	15.9	15.8	16.0	16.2	
	出産生存児数	14.6	13.4	14.1	14.7	
	出生率(%)	91.83	84.08	87.58	90.85	
	出産率(%)	100.0	96.6	96.6	100.0	
	母動物の肉眼的病理検査	N	N	N	N	

a): 各群各 1 例は出産後早期に全生存児を食殺したため、母動物の分娩時データの集計から除外した。

b): 胎児体重について、検査腹数は 0、10、20、100 ppm 群でそれぞれ 7、8、8、9 であった。

c): 自然分娩動物のデータについて、哺育 1、2、3 週に採血のため 10 匹ずつ屠殺したことから、哺育時期毎に検査動物数は異なっていた。

N: 検体に起因する変化なし

↓: p<0.05(多重比較検定)

表 IV. 出生から生後 10 週までの F₁ 児動物の成績

投与群 (ppm)				0	10	20	100
出産時腹数				29	28	28	29
出産児数 (総数)		♂	6.9	7.5	7.4	8.3	
		♀	8.0	7.3	8.1	7.0	
一般状態 児数 (腹数)	生後 0~4 日	蒼白	1(1)	2(2)	0(0)	8(5)	
		挫傷	1(1)	1(1)	0(0)	20(5)	
		出血	0(0)	0(0)	0(0)	2(2)	
	生後 5~21 日	眼異常	0(0)	0(0)	0(0)	6(4)	
		後肢腫脹	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	
a) 哺育期間 (離乳前)	生存児数	♂	生後 0 日 (出生時)	6.7	7.0	7.0	7.9
			生後 4 日 (児数調整前)	6.6	6.8	6.7	7.0
			生後 4 日 (児数調整後)	4.0	3.8	3.8	4.1
			生後 21 日 (離乳時)	4.0	4.0	4.0	4.0
		♀	生後 0 日 (出生時)	7.9	6.8	7.5	6.8
			生後 4 日 (児数調整前)	7.9	↓6.5	7.2	↓5.8
			生後 4 日 (児数調整後)	4.0	3.9	4.0	3.9
			生後 21 日 (離乳時)	4.0	4.0	4.0	3.9
	生存率 (%)	生後 0 日 (出生時)	98.34	93.93	95.58	96.17	
		生後 4 日 (児数調整前)	99.11	95.61	95.46	84.96	
		生後 21 日	100.00	100.00	100.00	98.75	
	性比	生後 0 日 (出産児) (♂/♀)	199/231	209/205	208/226	↑240/202	
		生後 0 日 (出生生存児)	194/229	197/191	197/211	↑230/197	
		生後 4 日 (児数調整前)	191/228	189/182	187/201	↑195/163	
	体重変化	♂	生後 0 日 (g)	6.8	6.9	6.9	6.8
			生後 4 日 (児数調整前)	11.1	11.2	10.7	11.3
			生後 4 日 (児数調整後)	11.1	11.3	10.8	11.3
			生後 7 日	19.7	19.7	19.0	19.3
生後 14 日			39.8	41.3	39.3	41.3	
生後 21 日			70.4	70.5	68.2	68.2	
♀		生後 0 日 (g)	6.5	6.4	6.5	6.4	
		生後 4 日 (児数調整前)	10.6	10.6	10.3	10.8	
		生後 4 日 (児数調整後)	10.7	10.7	10.3	10.9	
		生後 7 日	19.1	18.8	18.3	18.3	
		生後 14 日	39.5	39.8	38.1	39.2	
		生後 21 日	67.8	66.7	65.2	63.5	
a) 離乳後期間	体重変化	♂	生後 28 日 (g)	118.5	115.3	115.4	114.5
			生後 42 日	249.8	254.3	245.0	243.5
			生後 70 日	499.9	515.3	493.0	473.3
		♀	生後 28 日 (g)	108.3	104.9	104.5	102.6
			生後 42 日	194.0	188.0	186.4	185.8
			生後 70 日	302.7	297.3	301.1	297.9
	摂餌量	♂	生後 21~28 日 (g/匹/day)	13.4	13.4	14.1	13.2
			生後 35~42 日	24.2	25.4	25.4	24.2
			生後 63~70 日	33.1	34.0	31.9	30.0
		♀	生後 21~28 日 (g/匹/day)	13.1	13.7	12.7	13.0
			生後 35~42 日	20.7	22.2	22.8	20.9
			生後 63~70 日	24.2	28.8	28.3	24.1

a): 哺育期間について、哺育 1、2、3 週に採血のため各 10 腹を屠殺したことから、時期により検査腹数が異なっていた。また、離乳後期間も同様に、生後 4、6、10 週に採血のため屠殺したので、検査動物数が異なっていた。
 ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01 (多重比較検定)
 ↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01 (Fisher の直接確率法)

<母動物に対する影響>

母動物に対して妊娠期間から哺育期間にわたって検体を投与したが、いずれの検体投与群においても、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化、体重および摂餌量への明確な影響は見られなかった。また、血液凝固時間(PTおよびAPTT)に対する明確な影響も見られなかった。100 ppm 群の 1 例が分娩直後に死亡したが、出血を示唆する症状および剖検所見は見られなかったため、検体投与との関連は不明であった。

摂餌量の低値が 100 ppm 群で哺育 4~7 日に見られたが、同時期の体重には影響が見られず、また、一過性の変化であることから、偶発的な変化と考えられた。帝王切開時の子宮内所見として着床前、着床後および総胚死亡率の高値傾向と胎児数の低値傾向が 100 ppm 群で見られたが、自然分娩させた動物で出生率、出産児数および着床痕数への影響が見られなかったことから、投与とは関連のない変化と考えられた。

<児動物に対する影響>

一般状態の変化として 100 ppm 群で出生直後に頭、腹部等に内出血、それに関連する挫傷および蒼白が見られる個体が多く、生後 4 日以降も少数例ながら眼異常(出血性変化)または内出血による後肢の腫脹が見られた。また、100 ppm 群で生後 4 日の児数調整前における雌の生存児数および生存率に低値が見られた。血液凝固時間の検査の結果、100 ppm 群では生後 1~2 週に PT および APTT の顕著な延長が見られた。出生児の成長にともなって、これらの症状および死亡の発生は観察されなくなるとともに、血液凝固時間の延長は減衰した。離乳後間もなく血液凝固時間は正常域まで回復し、その後生後 10 週まで、100 ppm 群と対照群との間に差異は見られなかった。これらの影響は、10 および 20 ppm 群では見られなかった。

100 ppm 群で出生から生後 4 日の児数調整前に有意な性比の偏りが見られた。これは、対照群では性比が雌にやや偏っているのに対して、100ppm 群では逆に雄に偏りが見られることによると推察された。一腹あたりの雌雄別の出産児数、出生児数ともに対照群に比べて差異は見られず、また、雌雄の合計児数も対照群と同等であることから、偶発的な変化であると考えられる。その他、100 ppm 群では体重増加量の低値が雌の生後 7 日に、体重の低値が雌の生後 28 日に、摂餌量の高値が雄の生後 35 日に見られたが、一過性の変化であり、かつ、片性のみの変化であることから、偶発性変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上、血液凝固系への影響を精査するため、原体をラットの母動物に妊娠期間および哺育期間、その出生児には離乳時から生後 10 週まで混餌法にて投与した。その結果、母動物では影響は見られなかったが、出生児の 100 ppm 群では哺育期間の初期に血液凝固阻害作用に伴う諸変化（内出血と死亡、血液凝固時間の延長）が見られた。これらの出生児での変化は、成長とともに回復した。これらのことから、この試験は 2 世代繁殖試験（資料 T-15）に対して血液凝固系への影響をより詳細に明らかにし、補完しえたものと考えられる。無毒性量は母動物では 100 ppm（7.97 mg/kg/day）および児動物では 20 ppm（雄 1.87mg/kg/day、雌 2.19mg/kg/day）と判断された。